ERGOT ALKALOIDS

- فى عندنا جزء من المنهج كنا اجلناه واحنا بنتكلم عن ال sympatholytics ، كان فاضل عندنا جزء من ال sympatholytics كان موجود ف كتاب القسم عندنا تحت عنوان ال α blockers مجموعه الادويه اللى كان اسمها ergot alkaloids وكان معاها كلام عن ال migraine headache والفكره بتاعه علاج ال migraine headache اللى احنا بنسميه الصداع النصفى.

احنا اجلنا الموضوع دا لسبب احنا اتفقنا مع بعض كده ان ال ergot alkaloids هما مهماش α blockers ال ergot alkaloids كانوا بيشتغلو ك partial agonists على ال α1 receptors زى ما هنسمع إن شاء الله النهارده ، ف معظم ال action بتاعهم على ال α1 اما بيشتغلوا ويعملوا vasoconstriction عشان كده محبناش نلخبط نفسنا ونقولهم مع ال α blockers ؛لان اتفقنا ان كل ال α blockers بيعملوا vasodilatation لما بيقفلوا ال α1.

- الجزء بتاع ال ergot ف معظم كتب الفارما ملوش مكان يعنى مش متحط ف عنوان لوحده كده يعنى هو مش تبع حاجه خالص ف المنهج ف احنا هناخده كده قبل ما نتكلم عن ال autacoids.

- ف احنا هنتكلم كده باختصار عن ال ergot alkaloids وعلاج ال migraine headache بس للمره الاخيره عشان الناس متتلخبطش هو موجود ف الكتاب تبع ال α blocker ودا مش مظبوط اوى وموجود ف المذكره تبع ال autacoids لكن هو مش autacoid هو حاجه مختلفه خالص عن ال autacoid.

- اولا كده لما نيجى نتكلم عن ال ergot هى موجود كده ف المذكره ف اخر صفحتين او تلاته ،اللى معانا ال ergot alkaloids معظمهم جايين من ال fungus ال fungus دا او الفطر دا اسمه ergot fungus وبيطلع منه chemicals بيقولوا عليها ال ergot alkaloids.

خلوا بالكوا اللى هنتكلم عنه النهارده ان شاء الله are natural ergot alkaloids لان فى عندنا مجموعه من ال ergot alkaloids هنسمعها ان شاء الله ف المنهج بعد كده اسمها semi-synthetic يعنى جبنا ال ergot alkaloids اللى طالعه من الفطر نفسه وعملنا chemical modifications ف طلع ادويه تانيه، اللى هنتكلم عليه النهارده عشان يبقى كلامنا مظبوط اوى ال natural ergot alkaloids

يبقى دى مجموعه من ال chemicals جايه من فطر اسمه ال ergot fungus والمجموعه دى هنسمع ان شاء الله دلوقتى انها مهمه اوى ف علاج بعض الامراض زى ال migraine headache او غيره

وبالمناسبه بقى ال ergot fungus دا دايما بينموا بشكل parasitic على الgrains ينمو بشكل parasitic على الحبوب اللى بيتعمل منها الدقيق و الخبز والحاجات دى وخصوصا حبوب الشعير عشان كده زمان لما كان بيحصل infection ف ال fungus على الgrains كان بيحصل ساعات نوع من انواع ال epidemic يعنى تلاقى قريه معينه او ف مجموعه من الناس كده عندهم تسمم ب ال ergot alkaloids.

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

يبقى عرفنا كده مبدءيا ان ال ergot alkaloids are group of chemicals وبنتكلم النهارده عن ال natural ergot alkaloids which are obtained from ergot fungus و ال ergot fungus دا بينمو بشكل parasitic على معظم انواع ال grains especially حبوب الشعير.

وعلى فكره اسم ال fungus مش كده احنا بس بنختصره هو ليه اسم صعب شويه مش عليك.

- المجموعه بقى بتاعة natural ergot alkaloids بنيجى نقسمها الى مجموعتين ع حسب ال chemistry بتاعتها مجموعه ان شاء الله هنسمع عنها مجموعه كده اسمها Amino-acid alkaloids ومجموعه بنسميها ال Amine alkaloids ، لكن بشكل general كده كل الergot alkaloids اللى هنتكلم عنهم النهارده مشتقين من حمض اسمه lysergic acid كلهم are obtained او كلهم are derivatives of an acid اسمه كده lysergic acid مش علينا ال lysergic acid لكن ال lysergic acid بيعمل hallucinations لما بيعدى ال blood brain barrier وبيشتغل ع حاجه اسمها serotonin receptors ف بيعمل نوع من انواع الهلوسه.

النقطه التانيه ان دايما ف ال ergot alkaloidsال natural بتوع النهارده دايما ال L-isomer is more active than D-Isomer

القاعده التالته اننا بنقسمهم زى ما اتفقنا chemically لمجموعه اسمها ال Amino-acid ومجموعه اسمها الAmine alkaloids ال Amino-acid alkaloids اللى علينا ف المنهج اتنين مهمين اوى واحد اسمه ergotamine والتانى اسمه ال ergo toxin ، والمجموعه التانيه ال amine alkaloids مفيهاش غير دوا واحد بس مهم بالنسبه لنا اسمه ergometrine وساعات بيقولوا عليه ال ergon ovine لكن الاسم اللى احنا بنستخدمه دايما هو ال ergometrine ، ال metrine دى جايه من كلمه metrium و metrium باللاتينى معناها uterus بالظبط بتسمع عن حاجه اسمها endometrium يعنى البطانه بتاعه الuterus وال myometrium يعنى عضلات ال uterus كلمه metrium لوحدها معناها uterus ، يبقى الدوا حتى من اسمه ال main action بتاعه is on the uterus عشان كده سموه ال ergometrine.

Ergotamine

- بالنسبه بقى لل ergotamine هو النموذج بتاع المجموعه والادويه التانيه هناخد الفرق بينهم وبين ال ergotamine ، عرفنا ال source مش كده ال source بتاعه ايه natural جاى من ال ergot fungus عرفنا الكيميا ولا لسه هو عباره عن دوا مشتق من ال lysergic acid وال L-isomer is more active والاسم الكيمياءى او المجموعه بتاعته اسمها Amino-acid alkaloids.

Pharmacokinetics

- **الـــدوا دا** it is given orally although it is poorly absorbed orally **يبقــى مش هنغلــط تانى ان شـــاء الله الدوا دا بيتاخـــد** orally **مع ان امتصاصـــه بطئ جدا او**

قليــل مــن الGIT**، لقــوا ان احنا لــو ادينــا معــاه** caffeine **بيــزود اوى ال** oral administration of caffeine with ergotamine **و ال** absorption of ergotamine **بيحســن جــدا ال** oral absorption **بتاعه ، عشــان كــده طلعوا دوا كان مشــهور اوى ف وقت من الاوقات اســمه ال** cafergot **اسمه ســهل اوى ال** cafe **اختصار** caffeine **وال** ergot **اختصار كلمه** ergotamine.

يبقى دا بالنسبه لل oral absorption ممكن نديه ب other routes ممكن على شكل rectal administration وممكن يتاخد sublingual تحت اللسان ممكن يتاخد inhalation ممكن يتاخد by injection يبقى عندنا طرق كتيره لاعطاء الergotamine بما فيها ال oral administration esp. if added to caffeine النقطه، بتاعه ال distribution الدوا دا للاسف الشديد بيعدى الBBB، وهتعرف ان كل الحاجات الوحشه اللى بتحصل ف العيان دا جزء منها كبير جدا جاى بسب ال CNS action of the drug ، يبقى الدوا دا pass the BBB وان الaction على ال CNS معظمها عباره عن adverse او toxic effect.

- بالنسبه لل fate يقال ان معظم الدوا is metabolized by the liver وجزء منه بينزل ف ال urine لكن عموما كده ال main fate بتاعه هو liver metabolism.

- * ما هو امتصاصه قليل وهو بيعدى برضو مش بشكل عنيف اوى لكن بيعدى زى ما قولنا poor absorption good distribution يعنى الشويه اللى بيعدوا منه دول يعملوا مشاكل وكل ما كانت ال dose اعلى كل ما حصل مشاكل اكبر، ولما كان بيحصل منه تسمم كان بيحصل منه اعراض عاليه جدا على الCNS اكننا اخدنا toxic dose من المادة دى.

- ليه ال absorption بيتحسن ب ال caffeine ؟

يقال ان ال caffeine بيقلل ال motility of intestine ف بيدى فرصه للدوا اللى معدى ف ال intestine انه ياخد وقت كويس ف الامتصاص ، فى كلام تانى بقى انه بيزود ال cAMP activity ف دى بتحسن شغل ال intestinal villi الامتصاص، وفى كلام ان ال caffeine بيخلى الدوا more lipid soluble يعنى بيغير شويه ف ph بتاعه المكان ف بيزود ال solubility دى كلها اقتراحات لكن ال net result ان ال caffeine ++ the absorption of ergotamine، وهنسمع ان شاء الله دلوقتى ان ال caffeine فيه ميزه تانيه غير انه بيزود الامتصاص بيساعد شغل الدوا نفسه ف علاج ال migraine.

Pharmacodynamics

- **بالنسبه لل** mechanism of action **ال** ergotamine **بيشتغل ك** partial agonist **على** receptor α **اسمه** α1 **و** partial agonist **على** receptor **اسمه ال** serotonin receptors **اللــى هــو ال**(5-HT) **ال**serotonin **امــا نيجــى نتكلم عليه ان شــاء اللــه ف ال** autacoids **هنعرف ان ليــه** 7 **انواع مــن ال** receptors **وال** serotonin receptors **بيتقســموا يعنى مثلا نمــره** 1 **فيه منــه** A **و** B **و** D **و** E **وهكذا، غالبا الدوا بتاعنا النهارده بيشــتغل ع** receptor **اســمه** (5-HT2) **على حســب معظم الكتب بيشــتغل على نوع معين مــن ال** serotonin receptors **اســمه** (5-HT2)

،الاتنيــن دول زى بعــض لما بتشــغل ال α1 **وتشــغل ال** serotonin receptor **دا بيحصــل غالبــا** smooth muscle fiber contraction**، يبقــى ال** actions **اللى انت متوقعهــا دلوقتى جايه بســبب ال الــدوا دا اشــتغل ك** partial agonist **،طبعا الفكــره بتاعــه ال** partial agonist **انــه يعمــل** initial stimulation **المفروض انه** followed by block **لكــن ف ال** human **ال** action **بتاعه غالبا** will be terminated **قبــل مــا يشــتغل ك** blocker**، يعنــى هينتهــى شــغله ف الجســم ســواء ب** metabolism **او** excretion **قبــل ما يبدأ يبان شــغله** blocker as α **او** serotonin blocker**، عشــان كــده احنا بنعتبر ان الــدوا** against α **بس ، اكنــه بيعمل** initial stimulation not followed by blocking **،هــو يهمنــا ف ال** animals **يهمنــا** experimentally **لقــوا ان هى موجوده انه بيشــتغل ك** agonist **وبعدين يقفل ال** receptor **ف ال** human **مــش بتبــان بتبــان كإنــه** initial stimulation not followed by blocking.

Pharmacological actions of ergotamine

1- **شــغل ال** α1 **ف ال** blood vessels **عمــل** V.C. **تقريبــا ف كل ال** blood vessels **يعنــى عد معايــا بقــى** v.c **ف ال** cerebral **او ال** cranial blood vessels **دى حاجه مهمــه هتنفع ف عــلاج ال** migraine headache**، لكن غصب عنــه عمل** v.c **ف ال** coronary blood vessels **ايــه المشــكله ف كده كده هيجيب لــى** anginal pain **ويبقــى ممنوع ف النــاس اللى عندهــم** anginal pectoris**، هيعمــل** v.c **ف ال** peripheral blood vessels **ف يعمــل مشــكله لــو انــا عنــدى** PVD**، هيعمــل** systemic v.c **كل الشــرايين هتضيــق فهيعلى الضغط ، يبقــى ممنوع فالناس اللــى عندهم** hypertension**، خلى بالك ان ال** main action **بتاعه** is v.c **بشــغل الاتنين دول ، على** α 1 **وشغل ال** serotonin **ف عمل** systemic v.c.

2- حاجه اسمها oxytocic action ، oxytocic على اسم الهرمون oxytocin الهرمون دا بيعمل contraction of the uterus esp. the pregnant uterus ،الدوا دا نفس الفكره لما بيتاخد بيعمل stimulation لل α و ال serotonin اللى موجودين ف ال uterus ف يعمل uterine contraction يتقال عليها oxytocic action.

- * الدوا بيحصل منه anginal pain ف ال anginal patient ف الجرعات العاديه ،ولو انا اخدت toxic dose و معنديش angina ممكن يجيلى anginal pain لان بيحصل منه تسمم ف شخص مهواش anginal patient ف يجيله anginal pain ، لانه بيعمل v.c ف ال b.v.

- * ال adverse effect حتى مع ال therapeutic dose، يعنى انا دلوقتى ضغطى عادى 120/80 او 110/70 فلما اخد دوا من دول الضغط هيعلى شويه يبقى مثلا 130/80 او 130/90 مش مشكله كبيره بالنسبه لى لكن المشكله الاخطر لو هو hypertensive ،هيعلى الضغط اكبر وهو already عالى، يبقى دا بالنسبه للاكشن بتاعه نمره 2 اللى هو ال oxytocic action.

- *لو ست خدته بالغلط وهى عندها migraine وكانت pregnant يعمل لها abortion

اللى عايز اقوله بس قبل ما انسى انتوا سمعتوا حاجه ف المنهج اسمها tocolytic ايه الفرق بين tocolytic و oxytocic ؟عكس بعض الاتنين، ال tocolytic بيعمل relaxation uterine واللى عمل كده مجموعه اسمها ال B2 agonists دوا اسمه ritodrine ودوا اسمه isoxsuprine و adrenaline، اللى هو بيفك ال contraction of the ring of the uterus، دول العكس ادويه بتعمل contraction او stimulation of uterus بيسموها oxytocic action، عرفنا منهم كام دوا بقى عرفنا ergotamine و ال ergometrine دول دوا واحد ، معاه ال oxytocin نفسه ال oxytocin سموه كده عشان بيعمل يبقى انت عندك بعد كده ف المنهج ف الترم التانى هقوللك ان فى مجموعه من الادويه اسمها tocolytics وفى مجموعه تانيه اسمها ال oxytocic drug عكس بعض دا بالنسبه لل action بتاعه ع ال uterus.

دا بالنسبه لل action رقم 2 اللى هو ع ال uterus، اللى هو ال oxytocic action.

-3 ع ال CNS الدوا دا لما بيعدى ال BBBرغم انه مبيعديش بسهوله لكن هو بيعمل مشاكل بيعمل حاجه مهمه جدا اللى هى stimulation of the cardiac inhibitory center CIC يبقى هيعمل bradycardia هيعمل stimulation لل CTZ chemo receptor trigger zone، هيعمل induction of vomiting، فاكرين الفرق بين ال ctz وال vomiting center، ال ctz برا لكن ال vomiting center is covered by the bbb، والفرق طبعا ف ال receptors، ال ctz عليه receptor اسمها serotonin و dopamine لكن جوه ف ال vomiting center عليه receptors اسمها muscarinic و ال H1، الدوا دا بيعمل nausea و vomiting بانهى طريقه ؟ هل عن طريق انه بيشغل ال vomiting center ولا ال ctz ؟ ال ctz اشمعنه بيشغل ال ctz ؟ عشان هو فيه serotonin ، والدوا دا is agonist او partial agonist على ال serotonin receptor ادى بالنسله لنا كده شغله ع ال CNS.

- يقال ان ف ال toxic dose بتاع الدوا دا يبيدا يعمل depression of the respiratory center و depression of the vasomotor area، ال toxic effect هونفسه بيعمل inhibition على ال neurons بتاعه ال respiratory center و depression of the vasomotor center ، وغالبا هو دا سبب الوفاه ف ال toxic dose of ergotamine ، طبعا مش عليك اللى انا هسالك عليه دلوقتى لكن الدوا دا بيعمل ايه ف ال blood pressure ،الدوا دا العادى بتاعه انه يعلى عشان بيعمل v.c عشان هو partial agonist على ال α وعلى ال serotonin.

- لكن امته الدوا دا يوطى الضغط ؟ لو toxic ليه بقى هيوطى الضغط لان ساعتها هيعمل inhibition على ال center اللى مسءول عن ال tone بتاع الشرايين ، ف تلاقى العيان دا ف الاول لو واخد toxic dose من الدوا تلاقى ضغطه على بعد كده يبدأ يحصل hypotension لانه هيعمل inhibition of the vmc.

- كده ال pharmacological action الاستعمال بتاعه لحد النهارده يمكن طبعا قل اوى، بسبب ادويه احسن ظهرت لكن هو بيستخدم ف acute attacks of migraine headache ،هنسمع دلوقتى فكره ال migraine هتلاقى اننا محتاجين نرجع الشريان كده يضيق شويه هتلاقى اننا محتاجين نعمل شويه cranial او cerebral v.c.

- استعماله ك oxytocic مش مستحب خالص بيعمل بلاوى بقى ،بيعمل مشاكل ع ال

blood vessels وعلى ال blood pressure مش محتاجينه بعنى بندى oxytocin او دوا احسن منه جاى بعد كده اللى هو ال ergometrine.

- بديه ف الولاده عشان اعمل induction لل abortion ،او افك بيه contraction ring ،او فكيت ال contraction ring وعايز حاجه تنشط ال uterus، اى حاجه محتاجه uterine stimulation.

Adverse effect and contraindications

- بص كده ع ال adverse effect and contraindications **كلها متوقعه بلا استثناء ،**

-1 الدوا دا عمل ف الاطراف v.c ، ييجى الشخص دا يشتكى لك ب tingling & numbness ،معناه بالعربى كده شعور بالتنميل ، او ساعات بيسموها كده parasthesia هى نفس المعنى ،ان بدأ ال blood supply للاطراف يقل ف بحس بتنميل ف الاطراف ، وممكن يعمل gangrene especially التسمم بتاعه ، او لو عندى مشاكل زى ال PVD.

-2 عمل anginal pain ،سواء ف الناس اللى عندهم angina ، او ف ال toxic dose ، يبقى is contraindicated in anginal pectoris.

-3 عمل v.c in all blood vessels ، بدأ يعلى ال BP يبقى ممنوع ف الناس اللى عندهم hypertension.

-4 عمل oxytocic action ، ف قد يودى الى abortion, كانت حاجه على فكره من الحاجات المزعجه ف الدوا دا اوى هنسمع دلوقتى ان ال migraine is commonاوى ف الستات عن الرجاله ، فلو واحده ست عندها migraine وطلع انها pregnant ، سواء يعنى بالخطأ أخدت الدوا او مكنتش تعرف انها حامل ، يحصل abortion على طول ، الدوا دا من الادويه اللى بتعمل abortion بشكل عنيف جدا ،يبقى it is contraindicated during pregnancy.

5، -6 العيب بتاع ال cns ، انه بيعمل bradycardia و انه بيعمل nausea and vomiting ،طبعا مادام بيعمل bradycardia يبقى it is contraindicated with bradycardia.

-7 ال contraindication الاخير هو انى مش عارف اتخلص من الدوا ، يعنى عندى liver impairment او عندى renal impairment ف بيحصل عندى ساعتها اكن الدوا دا حصل ليه accumulation ف بيحصل toxic effect.

-8 كنا زمتن نحط مع ال contraindications ال old age ، وهو مش غلط على فكره ليه بقى ؟ لإن ف ال old age عنده ال liver اقل شويه ف الكفاءه ونفس النظام ال kidney ، فكنت بخاف اديهم الدوا دا عشان ميحصلش معانا مشاكل cumulation and toxicity.

- *مش شرط كل الكبار عندهم hypertension مش شرط ، هو more common طبعا مع تقدم السن يعنى لكن مش دايما يعنى.

- *على المدى البعيد هيعمل hepatic microsomal induction بس حتى لو حصل مش مشكله اوى ،اصل الفكره ايه بقى ،ان الدوا دا بيتاخد مؤقتا يعنى مفيش عيان بيتعالج بمرض بالدوا دا عشان عنده مرض مزمن هو بيعالج ال attacks of migraine ال acute ،

يعنى بيتاخد لما يجينى الوجع بتاع الصداع وخلاص ،امته بقى يبتدى ينشط ال metabolism بتاع الدوا دا لو اتاخد على long term use.

- *ممكن يعمل شويه contraction ف ال sphincter بتاعه ال bladder و ال git صح ، بس انا زى ما بقوللك كده ان استعماله is very limited بيتاخد مره او اتنين او تلاته عشان اعالج الصداع النهارده بتاع ال migraine ف صعب اوى انه يوصل لدرجه انه يعمل urine retention او constipation او غيره.

- *و ع ال eye هيعمل شويه mydriasis مش هيبقى ملحوظ اوى ال mydriasis انتوا ليه مهتمين ب ال ergotamine اوى ؟!

- *بس هو يعنى ايه partial agonist? دى حتى قولناها قريب مع ال succinyl choline و ال nicotine large dose، معناها انه ليه affinity و efficacy بس efficacy ضعيفه، وشبه ال antagonist ان هو slowly dissociated from receptor، ف لما بيوصل لل receptor الاول بيشغل ال receptor عشان هو ليه efficacy، والمفروض ان بعد كده الشريان يوسع ،الاكشن بتاعه بعد كده بيروح ؟ الاكشن مش بس بيروح دا ، الاكشن بتاعه يشتغل كإنه blocker ،بس ف الانسان بيفضل عامل vc تقريبا طول فتره الشغل بتاعه ، مبيقدرش يعمل VD ف البنى ادمين يعنى بيحصل له metabolism و excretion وهو لسه مضيق الشريان ،يعنى من اسمه كده هو partial agonist لكن فعليا ف البنى ادمين against α، فعليا شغله ف البنى ادم كإنه stimulant α ،لكن هو ف ال experiment و الحيوانات بيشتغل ك partial agonist.

- *هو بيشتغل على كل مكان ،هو agonist α 1 على كل ال smooth muscle اى مكان فيه α 1 receptors ،بدليل ال uterus اهو.

- * على ال CNS عمل inhibition of the VMC دا toxic effect، لان احنا عندنا ع فكره بس احنا مش عايزين ندخل ف متاهات اوى ال serotonin receptors زى ما قولتلك دول 7 انواع ،وفى كمان subtypes ، ساعات اما يشتغل ع receptor معين ممكن يعمل حاجه عكسيه ،يعنى يشتغل مثلا على ال presynaptic receptor ف يبتدى يقلل شويه شغل ال neurons مش ينشط ال neurons.

Ergotism

- **دى معلومه كده مش موجوده في كتاب القسم لو عايز تأجلها او تخليها للشفوى ، ال** definition **دا مش موجود ف الكتاب السنه دى ، هو المقصود بيه ايه بقى ؟ كلمه** ergotism **دى معناها ان حصل** acute toxicity by ergot alkaloids**، يبقى دا معنى كلمه ال** ergotism **يبقى انا حصل لى تسمم ب ال** ergotamine**، امته بقى يحصل التسمم دا ؟ياما ياكلوا الاكل الملوث ب ال** ergot fungus **اللى هو ال حبوب الشعير و غيره، ياما انا عندى** migraine **واخدت** overdose **من ال** ergot alkaloids**، سؤال بس مش هو** poorly absorbed **؟ وماله هو** poorly absorbed **وهيمتص ويعالج ال** migraine - * **مش** poorly **دا مش هيعمل** toxicity **؟ ال** toxic dose **دا الجزء اللى بيوصل منه بيعمل** toxic effect**، زى ال** therapeutic dose **كده الجزء اللى وصل منه**

عمــل therapeutic action **،هــى فكــره ال** bioavailability **مــش كــده ،الفكره بتاعتــه اد ايه منه وصل لــل** systemic circulation **،فانا بدى جرعــه** therapeutic **عشــان اوصــل منهــا** 30% **ف عملــت** action **،ف انا لما اخــد** toxic dose **ال** 30 **هيبقوا** 90 **ف هيحصل لى ساعتها** acute toxicity by ergot alkaloids.

- الاعراض بتاعته انت مش عليك برضو الموضوع كله ،لكن اللى اخد toxic dose من ال ergotamine عشان علاج الصداع واسرف اوى ف استعمال الدوا ، او الفلاحين الل بيعملوا العيش بتاعهم من الشعير وطلع من سوء حظهم ان الشعير دا ملوث ب ergot fungus ،ف هيحصل ف الاول hypertension وهيجيلهم bradycardia و anginal pain و nausea و vomiting و hallucination ايه سبب ال hallucination? ان الدوا دا بيعدى ال BBB و بيشتغل ع ال serotonin receptor لانه مشتق من حاجه سميناها ال lysergic acid هو دا بيعمل هلوسه وطبعا لو ستات حوامل يحصل abortion

- الكلام دا ف كتب الفارما الكبيره زمان كانوا يعتقدوا ان دا لعنه او سحر اوالبلد حصل فيها خطيئة ما فربنا بينتقم منهم ف الموضوع انهم مكنوش يعرفوا ان المشكله ergot toxicity فجأة تلاقى ف قريه او مجتمع معين حصل فيه كل الحاجات دى ,abortion angina, hypertension وطبعا الوفاه بسبب مشاكل ال respiratory center و ال vmc.

Dihydroergotamine

- الــدوا اللــى جــاى بعــد كــده دوا مشــتق مــن ال ergotamine **اســمه** dihydroergotamine **،هو نفســه ال** ergotamine **واتحــط عليه** dihydro group **، اتحــط عليــه اتنيــن** hydroxyl groups **،بتعمــل ايه ف الــدوا بقى هــى بتخلى الــدوا** less potent **ك** α against **و** more potent **ك** α blocker **،يعنــى امــا احــط** dihydro group **ع المجموعــه دى بخلــى الــدوا ال** efficacy **بتاعتــه تقل شــويه ،ويبدا يشتغل** more potent **ك** α blocker **و** less potent **ك** α against.

- لما احط dihydrogroup على ال ergotamine طلع دوا جديد اسمه dihydroergotamine ،هو ال ergotamine نفسه كان بيتقال عليه ك partial agonist يعنى يشتغل ك agonist وبعديها ك blocker ، الدوا دا نفس الحكايه بس ال action بتاعه ك agonist أضعف من ال ergotamine ،يعنى شغله ك v.c اخباره ايه ؟ اقل ،اقل لكن still موجود اوعى تنسى دى ،الدوا دا يقدر still يعمل v.c بس بين قوسين كده اقل من قدره ال ergotamine to produce v.c ، لا يقدر يعمل بقى بس برضو ف البنى ادمين شغال لكن experimentally اقوى ك α blocker ، ف ال hydrogenation بيتحط على ال dihydro ergotamine ، يبقى more powerful ك α blocker و less powerful ك α against ، يعنى معناها انه بيعمل less v.c.

- استعماله نفس الاستعمال بديه للناس اللى عندها acute attacks of migraine headache ،دا بالنسبه للدوا الاول اللى هو ال ergotamine و المشتق بتاعه

Ergotoxin

- **الدوا اللى اسـمه بقـى ال** ergotoxin **،دا اعتبره بقى انـه** α blocker **، تقريبا** 100% **هـو طبعـا مـش صـح لانـه برضـو بيشـتغل ك** partial agonist **بس ال** agonistic effect **بتاعـه** is very weak, **وال** action **الاساسـى بتاعـه منه** is an α blocker.

- مادام بيشتغل ك α blocker يبقى هيعمل ايه ف الشرايين ؟ VDومادام هيعمل VD هيعالج حاجه سمعناها ف ال α blockers ؟ لا ال hypertension لا مش كل ال α blockers بيعالجوا ال hypertension تمام كان بيعالج بس ال selective ، دا يعالج ال peripheral vascular disease.

- هيوسع ال cerebral b.v هيزود ال blood supply لل brain ف يعالج حاجه اسمها cerebrovascular insufficiency، اللى ساعات نقول عليها senile يعنى بسبب السن المتقدم ف المشكله ف ال blood flow لل brain ف الدوا دا هيعالج ال cerebral ischemia او ما يسمى ب ال senile cerebrovascular insufficiency.

- * سؤال ؟ هو ازاى بيعمل inhibition of the vmc و ف نفس الوقت برضو اللى اخدناه قبليه بيعمل stimulation الاتنين عكس بعض كده ؟ لا ما خلاص بقى دا ممكن ميكونش ليه علاقه ب ال α stimulation او ب ال α blocker ،حاجه اكشن من الدوا مباشره على ال neurons of the vmc.

- * ال ergotamine لو بيتاخد ب ال therapeutic dose ال main action بتاعه peripheral مش كده لان وصوله ع ال brain صعب شويه ف هيعمل v.c،كويس امته بقى يحصل وراها VD لو دى toxic dose، و ال cns actions معظمها toxicity ماعدا ال nausea and vomiting لان ال ctz دا برا ال brain، ف ال net result VC ، لو حصل toxic dose منه هنا بقى هيحصل VD هنا بقى central action ، ال central action overcomes the peripheral action.

Dihydroergotoxin

- **الدوا اللى شـبه ال** ergotoxin **اوى هـو ال** dihydroergotoxin **،الدوا دا برضو عبـاره عـن** α blocker **،لنفـس الاسـتعمالات بيتاخـد ف عـلاج ال** peripheral vascular disease **وبيتاخـد ف عـلاج حاجـه اسـمها** senile cerebrovascular insufficiency.

- عايزك بقى تقوللى كده او انا هقوللك كده وتقوللى صح ولا غلط عشان دا حاجه من الحاجات اللى دايما بتلخبط الناس ف ال α blockers، كل ال α blockers are useful in treatment of peripheral vascular disease ؟

- صح ، المشكله ف ال yohimbine لاننا دايما فاكرينه، انسى ال yohimbine خالص، انا بتكلم ع ان كل ال α blockers بيعالجوا PVD، صح ولا غلط المعلومه دى ؟ طيب ، كل ال α blockers بيعالجوا ال peripheral vascular disease ماعدا ال ergot alkaloids بقت صح ولا غلط دى ؟ صح لان لما تقفل ال α 1 تعمل VD ف كده بيعالج ال PVD ،ال

ergot alkaloids بقى بيعملوا ايه v.c ، يبقى كلهم يعالجوا ال PVD ماعدا اللى بتوع النهارده اللى هم ال ergot alkaloids.

- كل ال ergot alkaloids are contraindicated in PVD ماعدا مين بقى ؟ ماعدا ال ergotoxin و ال dihydroergotoxin اتفهمت.

- * سؤال ؟ لو قال ان all α blockers are useful in treatment of peripheral vascular disease ووقف ع كده ، يبقى false. لكن لو قاللى ان كلهم بيعالجوا ال peripheral vascular disease ماعدا ال ergot alkaloids يبقى كده صح ، بس مش كل ال ergot alkaloids صح لان فى منهم بقى حاجات بتعمل v.c وحاجات بتعمل v.d.

- يبقى مين بقى اللى يعالج ال peripheral vascular disease من ال ergot alkaloids ؟ ال ergotoxin و ال dihydroergotoxin لانهم بيشتغلوا mainly ك α blocker والاكشن الاساسى بتاعهم عباره عن α stimulation.

- الergotoxine بيبقى contraindicated ف ال migraine ؟ اه مبنحبش نديه خالص ف ال acute attack دا ممنوع لان انا ف ال acute attack عايز اعمل v.c، الدوا دا مش حلو الدوا دا بيضايق العيان اكتر.

- يبقى عرفنا بقى ال ergotoxin وال dihydroergotoxin.

Ergometrine

- **نيجــى بقى ل اخــر دوا ف المجموعه ان شــاء الله اللى هــو ال** ergometrine **ال،** ergotamine **واحــد مــن مجموعــه ال** ergot alkaloids **،بس كيمياءيا اســمه** amine alkaloids **وليــس** amino acids alkaloids **،عايــزك تركــز بقى معايا كده ف ال**

Pharmakodynamics

- **عشــان متتلخبطــش فيهــا ،الــدوا دا بيشــتغل كإنــه** weak **،ســيبك مــن ال** kinetics **هــو بيتاخــد** orally **ويعــدى ال** BBB **الــكلام دا كله ســهل ،هو ف ال** Pharmacodynamics **بتاعتــه بيشــتغل ك** weak agonist **علــى ال** α 1 **وليس** α blocker **عل الاطــلاق ،الدوا اللى اســمه** ergometrine **دا ملوش اى** α blocker effect **خالص ،هو بيشــتغل ك** weak agonist **على ال** α 1 **و بيشــتغل ك** partial agonist **على حاجه اسمها ال** serotonin receptor.

- يبقى فكرنى بقى كده ان شاء الله ال ergotamine دا بيشتغل ازاى ؟ ال ergotamine دا اول واحد بدأنا بيه النهارده كان partial agonist على ال α و على ال serotonin ،طيب الدوا اللى وراه اللى كان اسمه dihydroergotamine زيه بيشتغل ك partial agonist على ال α 1 بس كان more powerful كα blocker و less powerful ك against α ،طب ال ergotoxin دا يعتبر ايه ال ergotoxin دا يعتبر α blocker.

Ergometrine

- الــدوا دا بقــى never α blocker effect لكن ،ال ergometrine عمره ما بيقفل ال

α 1 ، بيشــتغل شــغله كله كانه weak agonist على ال α 1 و partial agonist على ال serotonin receptor.

- طيب ال actions المطلوبه ف الدوا دا اللى تعرفها ايه ؟ انه عمل α 1 stimulation واشتغل ك partial agonist على ال serotonin ف بيعمل very weak v.c ، ملهاش قيمه اوى غير فى حاله هقوللك عليها ف الاستعمالات طيب ،اهم اكشن ف الدوا دا انه oxytocic drug ، الدوا دا اهم حاجه فيه حتى من اسمه انه بيشتغل ع الرحم ف يعمل very powerful oxytocic action.

- الاكشن ع ال CNS مش موصوف يعنى لم بيذكر مع ال ergometrine شغله ع ال brain ولا nausea ولا vomiting ولا مشاكل بتاعه ال vmc ولا respiratory center ،كتاب القسم عندنا ع فكره كاتب ان هو does not pass the BBB ، الكلام دا ف معظم الكتب مش مظبوط ،هو بيعدى ال BBBلان هو lipid soluble وواضح انه completely absorbed ، ولكن لما بيعدى لل brain مبيعملش حاجه يعنى no effect on respiratory او ال vmc.

- بالنسبه للاستعمالات بتاعه الدوا دا ف اهم استعمال ليه ف النسا والولاده ،الدوا دا بيتاخد عشان prevent and treat post-partum hemorrhage, ايه الفكره اللى فيه بقى ؟طبعا انت عارف معنى كلمه post-partum hemorrhage دا النزيف اللى بيحصل بعد الولاده ،ايه الفكره اللى فيه ازاى الدوا دا بيعالج post-partum hemorrhage ، بيعملها ب الv.c ولا بطريقه تانيه ؟ - ايه الطريقه التانيه بقى؟ انت عارف بالظبط عشان توقف النزيف اللى بعد الولاده لازم يحصل uterine contraction ، فاكر انت عضلات ال uterus دى ،حاجه بيسموها 8 shaped muscles مش كده ، ال vessels كمان فيها نفس الشكل دا فعشان توقف ال bleed اللى بيحصل هنا دا لازم يحصل contraction of the smooth muscles ، يبقى الدوا دا بيتاخد to prevent and treat post-partum hemorrhage ،مش عشان هو بيعمل v.c هو is a very weak vasoconstrictor drug ، الهدف الاساسى منه لوقف نزيف بعد الولاده هو انه بيشتغل ك oxytocic drug.

- * هو ال oxytocic action دا عن طريق ال α 1 ؟ بالظبط وعن طريق ال serotonin ، طيب ازاى مش هو weak α 1 agonist ؟ بس هو partial agonist على ال serotonin دى حاجه كويسه جدا ف الuterus ، يعنى ال oxytocic action هنا معتمد mainly على ال spasmogenic effect ب ال α 1 والاهم منها بقى الحقيقه ف ال uterus هو ال serotonin.

-الاستعمال اللى بعد كده حاجه بيسموها subinvolotion of uterus ، انت عارف ال uterus بعد ما الطفل بيتولد بيبقى ال uterus حجمه كبير جدا ف عشان يرجع تانى لل normal size يعنى before pregnancy and labor لازم نعمل uterine contraction ، ف بعض الستات طبعا ال oxytocin اللى طالع مع الولاده هو اللى بيرجع ال uterus كده ،لكن ساعات بيبقى ال uterus بيفضل فتره كبيره حجمه اكبر من اللازم ف بندى الدوا دا بعد الولاده عشان نرجع ال uterus to the normal size ، دا بيسموها to help involution of uterus after labor.

- الاستعمال التالت بقى لو انت فاكر حاجه اسمها prinzmetal angina ، دى معناها ايه

؟يعنى العيان بيجيله ذبحه مش عشان ال coronaries are atherosclerosis، لا دا عنده normal coronary بس كانت مشكلته ان ال α 1 اللى موجوده ف ال coronaries are supersensitive، يعنى ايه supersensitive بقى ؟يعنى ال action بتاعها is exaggerated.

- طيب تعالى فكر معايا بقى شخص خد ال ergometrine بيحصل له حاجه ف ال coronary ؟ لا ، ليه ؟ لانه weak α 1 agonist، لكن لو العيان دا اخد ergometrine يحصل له vasospasm مش كده ،عشان هو عنده ما يسمى بال super sensitivity of the α 1، يعملوا كده بقى اثناء حاجه بنسميها ال catheterization، عارفين حاجه اسمها القسطره مش كده ،تشخيص ال angina دلوقتى عشان اشخص العيان انى ادخل القسطره واشوف الشرايين بتاعته ،ف وانا بعمل القسطره للعيان بحقن ب very small rate iv infusion of ergometrine، وابص بقى ع الشريان لو حصل فيه v.c جامد يبقى العيان دا عنده ايه variant angina ، لو محصلش v.c يبقى معندوش variant يبقى عنده نوع تانى من ال angina وهو النوع الاهم اللى بنسميه stable angina ، طبعا الكلام دا بيتعمل ف ال intensive care او ف مراكز مؤهله عشان العيان دا هيدخل منك ف anginal pain، ف لازم تديله حاجه تعمل coronary v.d ، طبعا العيان هنا بنشخصه برضو على فكره عشان بس تبقى فاهم على رسم القلب مش بعتمد انه يقوللى انا صدرى وجعنى او جالى وجع ، انا بعتمد على ان رسم القلب بتاعه هيتغير لما يحصل coronary v.c، يبقى دا استعمال من الحاجات الموصوفه دلوقتى مع ال ergometrine هو ال diagnosis of prinzmetal angina.

Methyergometrine

- **الدوا الاخير دوا احسن من ال** ergometrine **على ال** uterus **اسمه** methylergometrine، **طبعا الاسم التجارى مش عليكوا بس هو اسم مشهور جدا اسمه** methergine، **الدوا دا بيتاخد لنفس الاسباب نوقف بيه النزيف اللى بعد الولاده او نرجع ال** uterus to the normal size **اللى هى** involution of uterus، **وهو ع فكره** more potent oxytocic than ergometrine **نفسه ،يبقى خلصنا بقى كده من المجموعه الملخبطه دى ،واعتقد لو كنا بدأنا بيها ف ال** α blockers **كانت هتبقى عذاب ،ف احنا قولناها كده لوحدها ع انها مجموعه من الادويه المنفصله بالاسم كده اسمهم** α blockers **لكن فعليا هم** are not α blockers، **بالعكس معظمهم زى ما قولنا** are α agonists.

MIGRAINE HEADACHE

- اخر جزء بقى قبل ما نبدأ ان شاء الله autacoids ال، ال migraine headache

- ال migraine headache غامض جدا حتى ف كتب الباطنه الباثوفسيولوجى مش معروف اوى مش معروف ليه بيجيلنا migraine attacks، وطريقه حتى شغل الادويه ف ال migraine مش واضحه اوى ، يعنى معظمها حاجات جت by experiment، يعنى جربت مثلا اديت دوا زى ال beta blocker ف عيان كان عنده ضغط و migraine لقيت ال migraine اتحسن ،عيان كان عنده اكتئاب اديته دوا اكتئاب لقيت ال migraine attacks بدأت تقل ،فبدأوا يفكروا ان الادويه دى ليها دور ف الوقاية من ال migraine، وعلى فكره ال migraine او ال migraine بالعربى بيسموه الصداع النصفى او بيسموه باللغه العربيه: الشقيق ،هو ايه بقى ال migraine دا ،هو عباره عن paroxymal attacks of severe headache ، يبقى ال headache دا is unilateral، يعنى بييجى دايما ع ناحيه واحده و مش شرط على فكره كل مره ييجى ف الناحيه اليمين مثلا ممكن ييجى يمين او شمال المهم انه بييجى ع one side of the brain، ال migraine attacks بيبقى غالبا غالبا قبلها حاجه كده بنسميها ال aura.

-ال aura كانها اعراض تحذيريه يعنى العيان قبل ما بيجيله الوجع بتاع الصداع بيحس بزغلله او بيحس ان هو الضوء مضايقه اوى او بيحس ساعات بحاجه بنسميها parasthesia بيحس بتنميل ف اطراف معينه او حتى ساعات يحصل عنده motor weakness يحس مثلا ان دراع كده او رجل فيه نوع من الضعف شويه ، غالبا ال aura is accompanied by visual disturbance لكن ساعات بيبقى معاها sensory او motor disturbance، ال attack of migraine is usually accompanied with nausea and vomiting، يبقى دا بقى تعريف ال migraine headache هو paroxymal unilateral severe attacks of headache is preceded by aura and usually accompanied by nausea and vomiting.

- ايه بقى اللى بيحصل ف ال migraine مش واضح اوى زى ما قولتلك لكن فى نظريه الكتب بتاعتنا معتمد عليها فى تفسير ال migraine attack، انا عايز اقوللك افترض كده ان دا one of the cranial arteries ويقال ان دايما المشكله بتحصل اكتر ف ال middle meningeal artery، دا ال normal diameter of the artery، دا الشريان كده من قبل ما يحصل مشكله فيه يقال بقى ان فى بدايه ال attack of migraine بيحصل release of serotonin من ال platelets هنسمع ان شاء الله ف ال autacoids ان ال platelets مليانه serotonin، ف بيحصل release كده من جوه الدم من ال platelets وبيشتغلوا ع receptor موجوده ع ال b.v اسمها 5-HT2 receptors، فيقوم ساعتها يحصل cranial v.c، طبعا انا اللى برسمه دا مش معناه ان جزء من الشريان هيبقى واسع و الجزء اللى وراه هيبقى ضيق انا اقصد ان دى مرحله بيحصل فيها ،دا normal cranial b.v واما طلع serotonin حصل المرحله اللى وراها اللى هو cerebral او cranial v.c، وغالبا دا بسبب ال

action of serotonin، دى بقى هى ال aura هى بقى المرحله دى اللى فيها العيان بيبتدى يحس بزغلله او تنميل او غيره.

- * دى نظريه مشكوك فيها انا بقول بس اللى عندنا ف الكتب ليه حصل release of serotonin وهل المشكله ف ال serotonin ولا ال receptors وهل فيها super sensitivity الله اعلم.

- * ال platelets دى طلعت ف الجسم كله ، ال serotonin receptor موجودين بشكل كبير على ال cranial blood vessels، يعنى دول العدد بتاعهم على ال cranial blood vessels عالى اوى فلما بيحصل release of serotonin هو دا اكبر شريان بيبان فيه v.c.

- بعد ال aura بقى بيحصل حاجه اسمها cranial VD and edema of the wall of the arteries، وبيدا يعمل ال pain ينشط ال pain receptors ، وبيعمل حاجه اسمها pulsating headache ودا اللى «بينقح» ساعات بيسموها throbing headache، والمصريين بيقوللك عليها كلمه غريبه اوى يقوللك بحس حاجه ب «تدبح» جوه دماغى ،هى معناها كده ان فى pulsation ان فى شعور ب ال pulsatile headache، سببه ان ال v.d و ال edema دا برضو مش مفهوم اوى لكن يقال ان بيحصل accumulation of metabolites ف المكان دا ، وبيحصل release of inflammatory mediators، بيطلع حاجات بقى اساميها غريبه كده زى VIP vasoactive intestinal peptide و بيطلع kinins بيطلع حاجات كتير اساميها اصعب من كده كمان المهم ان بيحصل accumulation of metabolites and release of inflammatory mediators دا اللى بيخلى الشريان يوسع اوى كده ويحصل فيه مشكله ال edema و بالتالى stimulation of the pain receptors، والشعور بتاع ال attack of migraine.

- دا بالنسبه لنا كده ال part physiology of migraine headache.

- لما نيجى نتكلم عن العلاج بتاع ال migraine headache، هما وجدوا ان ال migraine is more common in females more than males ، ففكروا ان ممكن يكون ليه علاقه بال hormones، جايز يكون السبب هو hormonal، ولقوا ان ال migraine headache بيحصل اكتر ف الناس اللى under stress، فى طبعا ستات كتير اوى محبكين الدنيا اوى عايزين كل حاجه مظبوطه وكل حاجه صح وطبعا ف بلد زى بلدنا دى اصلا كل حاجه مظبوطه وصح يعنى متتعبش نفسك يعنى ف بيجيلهم attacks of migraine very frequent attacks of migraine، وجدوا ان فى بعض الاكلات بتزود ال attacks of migraine، يعنى الشيكولاته و المكسرات والحاجات اللى بنسمع عنها دى ومبنشوفهاش كتير دى ممكن تعمل attacks of migraine، غالبا فيها serotonin ، يعنى غالبا المواد دى فيها serotonin.

- ان شاء الله لما ناخد ال serotonin هنعرف ان ال serotonin فيه receptors معينه فيه بتعمل anxiety و stress، وفى receptors تانيه لما بيشتغل عليها بيعمل العكس بتهدى العيان او بتحسس العيان بنوع من ال euphoria و ال relaxation.

- ال serotonin لما بيشتغل ف ال brain بالذات زى ما قولتاكوا كده ليه 7 receptors، و ال receptors دى مش حتى كلها شبه بعض ،و ال A فيه subtypes وال B فيه subtypes

وال receptors عكس بعضها يعنى واحد يزود ال transmission او release of transmitter وواحد يعمل العكس ، واحد يوقف ال pain sensation وواحد ي stimulate ال pain sensation، ف عشان كده ال serotonin دا مزعج جدا ف مذاكرته.

- المهم عرفنا بقى ال pathophysiology بتاع ال migraine وعرفنا انه more common ف الستات اكتر من الرجاله واللى under stress اكتر من غيرهم ،وليه علاقه بالاكل بقى.

- على حسب كلام كتاب القسم عندنا كده you should avoid اى حاجه تعمل ال migraine، يعنى اللى under stress يهدى نفسه ،واللى بياكل شيكولاته مياكلش شيكولاته وهكذا.

- :Treatment of migraine

- نيجى بقى لعلاج ال migraine، عندنا حاجتين مهمين اوى، عندنا acute migraine attacks، وعندنا inbetweened attacks، يبقى فى علاج ال migraine acute headache وفى علاج ال in between attacks بيسموه prophylactic treatment.

- طيب ،ف ال acute attack انا عايز اعمل ايه بقى ف الشريان ؟ ف ال acute attack الشريان وسع خلاص ولما وسع هو اللى عمل لى pain، ف انا عايز اعمل v.c ، بمعنى ايه v.c ،عايز اضيقه اوى كده ولا عايز ارجعه لل normal diameter ؟ عايز ارجعه للنورمال يبقى عشان متتلخبطش بقى انا عايز اعمل cerebral او cranial v.c، ان انا برجع ال diameter بتاع الشريان اللى كان وسع اوى بحاول ارجعه للنورمال diameter، مين اللى بيعمل كده بقى ان شاء الله ف الادويه ؟ ال ergotamine، دا بيتاخد ازاى ف ال migraine headache ؟ oral و معاه caffeine عشان يحسن الامتصاص وسميناه من شويه ال combination دى ال cafergot، ممكن يتاخد inhalation ممكن يتاخد sublingual ممكن اخده rectal ممكن اخده by injection، يبقى دا كله ال migraine او الدوا الاساسى لحد وقت قريب ف علاج ال migraine headache، ممكن استعمل ايه تانى ؟ dihydroergotamine، هو اقوى ولا ال ergotamine اقوى ك vasoconstrictor ؟هو ولا ال are ergotamine powerful ك alpha 1 agonist ؟ ال ergotamine لكن دا still يقدر يعمل v.c ، يبقى كده عندنا ال ergotamine و ال dihydroergotamine ، ايه رأيك ف ال ergotoxin ؟ مينفعش عشان دا بيعمل dilatation ونفس الكلام ل dihydroergotoxin دول مستبعدين تماما.

- عايز اقوللك بس معلومه زياده عن ال caffeine، دا غير انه بيحسن الامتصاص بتاع ال ergotamine، هو نفسه بيعمل cranial v.c، يعنى كإنه بيقوى ال effect بتاع ال ergotamine على ال cranial blood vessels، غالبا direct، هو بيعمل actions كتير جدا من ضمنها انه بيعمل cerebral v.c.

- مين العيان اللى عنده migraine ومياخدش ergotamine ؟

مين اللى يجيله صداع نصفى واقولك انت ممنوع تاخد ال ergotamine ؟ ال pregnant عشان بيعمل abortion و ال hypertension و ال angina و ال peripheral vascular

disease ،كل دا ممنوع عنهم ،اى contraindication من دول اوعى تديله ergotamine.

- * لا ال ergometrine لا ،بيبقى very weak شويه ع ال alpha و ال serotonin ومشكلته ان ال peripheral action بتاعه عالى اوى عن ال central action.

- * ال dose اللى مكتوبه therapeutically الهدف منها انها ترجع the blood vessel to the normal diameter ، مش تضيقه اكتر ،لان كده هتدخله ف attack بعدها فلازم نرجعه لل normal diameter of the cranial artery.

- طبعا فى ناس بتجرب الاول ف ال attacks of migraine بتجرب انها تدى الاول analgesic ،يعنى تدى Aspirin او تدى Paracetamol ،عاده عاده ف ال migraine كده clinically ف التجارب بتاعتنا مع العيانين مبيجيبوش نتيجه لكن ف الامتحان اكتب ان ف علاج ال acute attack of migraine ندى analgesic ندى aspirin او ندى paracetamol.

- ال migraine غالبا معاه nausea and vomiting ،غالبا ال attack of migraine غالبا معاه nausea and vomiting يبقى الحل ايه ؟

انى ادى حاجع تمنع القئ هنسمع ان شاء الله عن مجموعه من الادويه اسمها -anti emetics ،افتكر منه دوا اسمه metoclopramide اشهر دوا ف علاج القئ هو الدوا دا ،بحطه مع ادويه ال migraine عشان أوقف ال nausea and vomiting.

- *ال ergotamine ال action بتاعه serotonin and 1 both alpha stimulation ، فيرجع ال blood vessel يعمل فيه v.c ، طيب دا بالنسبه لل acute attack of migraine headache دا النظام القديم بتاعنا ف علاج ال migraine.

- طلع بقى مجموعه جديده من الادويه الجديده فى علاج ال migraine ،المجموعه دى اسمها على بعضها كده مجموعه ال triptans.

- لا هو يفضل لو انا راجل خبره اوست خبره ف ال migraine ،اول ما احس ان بدأ يحصل عندى aura ناخد الدوا ،مستناش لما الشريان يوسع اوى عشان ميحصلش عندى ال attack of migraine ،يعنى كل ما ادينا الدوا بدرى during the aura كل ما كان ال action بتاعه احسن.

- *هى ال aura دى فترتها اد ايه ؟ لا معرفش ،معرفش بتقعد اد ايه ،بس العيان بيحس بيها بقى ساعات بيقعد 10 دقايق ربع ساعه نص ساعه عنده فرصه انه ياخد الدوا.

- * بس ممكن تعمل severe v.c ؟ لا مش هنعمل كده مش هنخلى الشريان يضيق اوى انا هخلى الشريان ي resist حكايه ال inflammatory effect of inflammatory mediators ،يعنى يفضل ماسك نفسه كده وميحصلش فيه dilatation.

- * لا dilator ،انت عارف بقى امته ادى dilator ؟ قبل ما يحصل constriction.

- الادويه الجديده ف علاج ال migraine headache هى ال triptans

هما سموها كده اخر الدوا دايما triptan ،يعنى فى دوا اسمه sumatriptan دا اشهر واحد suma سهل مش كده ،وفى rizatriptan وفى كتير اوى كلها أخرها triptan ،الادويه دى لقوا ان طريقه شغلها انها بتعمل stimulation ل serotonin receptor اسمه 5-HT1b ،نوع محدد من ال serotonin receptors اسمه كده 5-HT1 ،واتفقنا ان ال serotonin receptors دى نفسها هى فيها subtypes ،ف النوع اللى بيشتغل عليه ال tryptan اسمه

كده 5-HT1b، دا بيعمل cranial v.c ويبعمل حاجه مش مطلوبه منك لو عايز تعرفها بيمنع ال release of inflammatory mediators، يعنى عمل حاجتين حلوين اوى مش كده خلى الشريان يرجع نورمال وخلى ال inflammatory mediators متطلعش عشان هى السبب ف ان يحصل ف الشريان v.d.

- *لو اخدناه ف ال aura خير وبركه ولو ملحقناش ناخدها ف ال aura ناخدها هنا.

- * هيخلى الشريان يبقى constricted شويه بحيث انه ميوسعش ، و ال inflammatory mediators مخرجتش ،وبعد كده ال inflammatory mediators هتتكسر ويرجع للشريان نورمال tone بتاعه.

- *مش عارفين هى كلها نظريات هو يقال ان ال serotonin receptor دا مش بس بيعمل v.c، النوع دا هو كمان بينشط ال inflammatory mediators release ف عشان كده بيعمل المشكلتين دول ، بيعمل constriction ووراها dilatation.

- طيب دا بالنسبه لل triptans عرفنا الاسامى بتاعتهم و ال mechanism of action بتاعهم.

- دول على فكره بيتاخدوا oral او بيتاخدوا by injection، ال triptans ينفعوا يتاخدوا بأى طريقه.

- خلى بالك بقى ان فى contraindications of tryptan، او فى مشاكل بتحصل منهم ،هم زى ما عملوا كده v.c central ، بيقدروا يعملوا systemic v.c، ف بالتالى انت عارف المشاكل بقى ،عملوا peripheral v.c يبقى ممكن يعملولى مشاكل gangrene مش كده ،ويعملولى مشاكل hypertension ومشاكل angina pectoris.

- يبقى they are contraindicated ف العيانين دول اللى عنده PVD واللى عنده مشكله hypertension واللى عنده anginal pectoris.

- عايز بس اقوللك ملحوظه انا عارف انها مش موجوده ف الكتاب ،ان ال ergotamine should never exceed the dose above 6 mg per attack، القرص بتاعه تقريبا نص مللى ف لو جالنا ال attack of migraine مزودش الجرعه بتاعتى عن 6mg ، يعنى مخدش اكتر من 12 قرص ergotamine pet attack، خايف من ايه بقى ؟ خايف من ال toxicity تدخلنا بقى ف مشاكل ال ergotism اللى احنا قولنا عليها.

- و اوعى تزود ف الاسبوع عن 10mg ، يعنى هفترض معاك ان جالى 2 attacks of migraine او 3 ف الاسبوع دا ، ال total dose of ergotamine ف الاسبوع متبقاش اعلى من 10mg لان الدوا دا بيحصل منه شويه cumulation ، ف ممكن الجرعات الكبيره ف الاسبوع دى تعمل toxic effect.

- الحاجه الاخيره اوعى تدى ergotamine مع triptan within 24 hours، يعنى انا جربت دلوقت اخد ergometrine مجبش نتيجه ، لو فكرت اخد sumatriptan ومعداش 24 ساعه على ال dose بتاعه ال ergotamine، الاتنين دول مع بعض يعملوا severe v.c و مشاكل angina و hypertension وغيره.

- *ال ergot ف الاول ف ال toxic dose بتاعته بيعمل v.c جامد مش كده ،فيعمل ضغط عالى و anginal pain و gangrene وغيره ، لما يبدا بقى يشتغل central ويهبط ال vmc

تبدا بقى الشرايين توسع والضغط يقل ،يبقى البدايه غالبا v.c و hypertension وفالنهايه بقى بيبقى غالبا العيان دا داخل على موت بقى طالما بدا يحصل inhibition لل respiratory and the vmc ،يبقى دا غالبا late state of acute toxicity.

- *اصل كلمه oxytocic دى معناها powerful contraction of the uterus بالذات فى اواءل الحمل ،اواءل الحمل بيبقى شغله مؤكد لو واحده اخدت ergotamine وساعات مبتبقاش عارفه ،فلو اخدت ergotamine وهى ف ال early stage of pregnancy يحصل لها abortion اكيد ،فدا اللى يخوف فى الحوامل بقى.

- الكلام بقى بتاع ال prophylactic treatment ،اعمل ايه بقى عشان امنع نوبات ال migraine ،اولا الادويه اللى جايه معظمها دى جت بالصدفه ،يعنى لقوا ان ال propranolol لما بيتاخد ف الناس اللى عندهم recurrent attacks of migraine ،لقوا ان هو بيقلل نوبات ال migraine ،فبدأوا يفكروا ان ال beta blocker ليها دور ،بتعمل ايه بقى بالظبط ال beta blocker to prevent ال attack of migraine محدش عارف ،بس هقوللك كده عشان بس اما تيجى تقرا متبقاش الكلام كله حفظ يعنى ،يقال ان ال action بتاعهم منهم انهم بيقللوا ال anxiety ودا اللى عرفته ف ال beta blocker مش كده بالذات ال lipophilic beta blocker ،والناس اللى بيجيلهم attacks of migraine headache كتير ممكن الناس اللى عندهم مشكله stress و anxiety ،يبقى دى ميزه ف ال beta blockers قد تفسر هم ليه بيتاخدوا ف الوقايه.

- نمره 2 non-selective beta blockers بالذات بقى لقوا انهم بيعملوا ايه ،لقوا انهم بييجوا على ال cranial blood vessels ويقفلوا ال beta 2 ويسيبوا ال alpha 1 شغاله.

- ايه الهدف من كده يقفل ال beta 2 ويسيب ال alpha 1 شغاله ؟بالظبط كإنه بيمنع فرصه ان الشريان يحصل فيه marked v.d ،هو مش هيمنع ان يحصل v.c بس بيخلى الشريان دايما ال tone بتاعه اعلى من النورمال شويه ،فيقوللك عليه ف الكتب it can resist the vasodilator action of inflammatory mediators ،لحد ما تتكسر بقى وتخلص واخد بالك ف عشان كده بيتاخد to prevent.

- ال propranolol عشان يبقى كويس لازم يتاخد قبل ،مش قبل بقى بمعنى انه هيتاخد ف ال aura ، لا ،دا بيتاخد من الاول خالص ،يعن ايه بقى ؟ يجيلك عيان انت راجل بتاع مخ واعصاب يجيلك عيان او عيانه بقى ،تقوللك انا بيجيلى مثلا ف الاسبوع مرتين و تلاته attacks of migraine ،اول attack منهم بتقعد كذه ساعه لو ال attack مثلا قعدت 6 ساعات يبقى هى معرضه ل severe attacks of migraine ،الست دى بقوللها ايه بقى ؟ بقوللها لما يجيلك الوجع بتاع ال migraine خدى حاجه من دول ياتاخدى ال ergotamine ياتاخدى الادويه اللى اسمها ال triptans وقت ما يجى ال pain ،بس من النهارده هتمشى على قرص Indral اللى هو ال propranolol مره واحده ف اليوم مفهومه ،ايه بقى ال propranolol دا ؟prophylaxis ،مش هستنى لما تشتكى ب aura واديها propranolol فهمنا الفرق ،دا انا هديها ال propranolol as a prophylactic treatment قبل ما تبدأ تبقى معرضه لل attacks of migraine.

- * مش شرط مانا ممكن اخد prophylactic ف ال angina ويجيلى angina مش كده

وبالذات احنا مش عارفين ال pathology ايه ،هى معرضه ان يجيلها هى معرضه انها اتوترت شويه او الاكل فيه serotonin الشيكولاته والكلام دا ف جالها attack ،انا بحاول اقلل ال frequency of attack by prophylactic treatment.

- * هو ايه ال fate بتاع ال migraine يعنى متعالجتش ولا راحت لدكتور ؟ هتفضل تتعذب طول فتره ال attack of migraine بس ،لا مش هتموت ان شاء الله الاعمار بيد الله طبعا ،بس انا اقصد ان المشكله كلها is pain suffering ، متعرفوش حد بيجيه attack of migraine مشفتوش ال attack of migraine دى بتبقى عامله ازاى ،بتبقى is very severe العيان بيبقى يعنى كاره الدنيا خالص لحد اما تعدى ،دا معاناه يعنى أكثر منها حاجه.

الدوا التانى بقى فى الattacks فى ال prophylaxis:

غير مجموعه ال β blocker بيدوا دوا اسمه clonidine سمعناه قبل كده

clonidine is α2 agonist

الهدف منه فى ال migraine الله اعلم كل الناس اللى عندهم ضغط وبيتعالجوا بال clonidine وعندهم migraine لقوا ان نوبات ال migraine عندهم بدات تقل فبدأوا يستخدموا ال clonidine فى الوقايه من ال migraine

هيه ليها تفسيرين:

-عارف انت ال clonidine ده بيشتغل as central anti-anxiety action

مش كدا ، لما بيقلل شغل ال sympathetic بيقلل ال anxiety يبقى ده ممكن يكون تفسير ليه هو بيتاخد فى الوقايه

-السبب التانى سمعناه واحن بنتكلم عن ال clonidine ان الدوا ده ليه anti-serotonin action ، يعنى ايه بقى كلمه anti-serotonin يعنى بيشتغل غالبا ك blocker على ال serotonin receptor

-لما طلع serotonin عمل vasoconstriction followed by vasodilatation

يبقى غالبا ال clonidine بيشتغل عشان كدا عشان هو ant serotonin وعشان antianxiety

- مجموعه الادويه اللى بعد كدا اسمها ant serotonin drugs كتاب القسم على فكره كاتب معاهم ال clonidine

-الادويه هي: methysergide يمكن الناس اللى امتحنت فى الجزء بتاع الفارما فى العملى شوفنا ال methysergide ده anti serotonin وبيتاخد كوقايه عشان ميحصلش stimulation of serotonin receptors وميحصلش attacks of migraine

خلى بالك ال methysergide لما كنا بكتبه كتير زمان للعيانين كنت اقول للعيان خلى بالك متشتعملوش اكتر من 3 شهور ورا بعض لانهم لقول انه بيعمل حاجه اسمها fibrosis of the serous membranes يعنى ايه ؟؟؟

يعمل fibrosis فى الpleura وفى ال pericardium وفى ال peritoneum

-اسوا عيب منه بقى ان بيعمل retro peritoneal fibrosis

يعنى ايه دى كمان ؟؟
يعنى fibrosis فى ال posterior peritoneum
ايه المشكله بقى ؟؟
انــت عارف كويس اوى ان ال ureter ماشــى كدا فى ضهـر ال peritoneum فلما يحصل fibrosis يحصل ايه فى ال ureter؟؟obstruction
فيحصل back pressure على ال kidney فيعمل renal failure
-يبقــى بيعمــل renal failure بطريقــه غريبــه جدا هــو ملوش دعــوة بالكليه هو عمل retroperitoneal fibrosis
على فكره سوال بيجى كل سنه فى ال MCQ

which of the following drugs cause retroperitoneal fibrosis of long term therapy

methysergide
او العكس يقولك ال methysergide بيعمل the following adverse effect
يبقى هو بيعمل مشكله ال retroperitoneal fibrosis
فى عندنا دواين تانى هنستعملهم ان شاء الله فى العملى دوا اسمه cypoheptadine ده بيقفل حاجتين بيقفل histamine ده ملناش دعوة بيه دلوقت لكن بيقفل حاجه النهاردة تهمنا اوى اللى هو serotonin receptors
فى دوا اسمه pizotifen ودوا اسمه ketotifen دول بيشتغلوا ك anti serotonin بيقفلوا ال serotonin receptors وبيقفلوا معاها كمان ال histamine receptor
الادويه اللى اتجربت زى ما قولتلك كده بالصدفه وجابت نتيجه فى ال migraine prophylaxis
حاجه اسمها tricyclic antidepressant
دوا طبعا هو ال identical بتاعهم دوا اسمه antitriptyline ولقوا انه ليه anti serotonin actionوبيقلل شويه ال Anxiety والاكتئاب والحاجات دى قد يكون ليها دور مساهم فى ال migraine
سمعنا قريب عن ال tricyclic دول فى حاجه ؟
ال tricyclic دول لما اديهم لعيان كانك اديته atropine
يبقى they are contraindicated in glaucoma
اخر مجموعه بقى جربوها اسمها Ca channel blockers الفكره اللى فيهم ايه ؟؟
هو ال Ca لما بيدخل جوا arteries بيعمل ايه ؟ vasoconstriction يبقى انت لو قفلت ال Ca channels يبقى منعت ال vasoconstriction
بالظبط الفكره اللى فيهم كدا انك انت بتمنع ال attack من الاول بتخلى الشريان ميحصلش فيه vasoconstriction قوى عشان ميحصلش وراه vasodilatation
فى عندنا اسمين: دوا اسمه verapamil سمعنا عنه قبل كدا المثال بتاع مجموعه ال ca channel blocker ، دوا very selective ميشتغلش تقريبا غير على ال brain اسمه flunarizine افتكر بقى الاسم دا عشان MCQ

طبعا فيه كلام ان ال Ca channel blockers بيمنعوا ال release of inflammatory mediators مش بس بيمنعوا ال vasodilatation دوا بيمنعوا كمان ان يطلع جوا ال brain inflammatory mediators

احنا كدا خلصنا ال migraine تقريبا فى مجموعه ادويه مش مهم تعرفوها هى مش موجوده فى الكتاب بس دى اكتر مجموعه ادويه بتزود ال attacks of migraine هى الادويه بتاع الestrogen ك contraceptive يعنى الستات اللى بياخدوا حبوب منع الحمل معرضين اوى لو هما بيجيلهم migraine بيجيلهم severe attacks

سمعنا زمان كدا عن دوا اسمه ال reserpine برضو كان بيزود ال migraine attacks

نيجى بقى لموضوعنا الاساسى مجموعه ادويه اسمها ال: Autacoids

الautacoid بالبلدى كدا يقولوا عليهم locally acting hormones يعنى ايه ؟؟

يعنى chemical substances or biological agents

الجسم بيصنعها بكميات معينه عشان عمل biological effect ولكن فى بعض الحالات بتبقى هى السبب فى حدوث pathological complications

يبقى زى ال hormones ليهم وظيفه حلوة لكن فى بعض الاحيان بيعملوا مشاكل

ليه سموهم locally acting بقى ؟؟

بيشتغلوا فى المكان اللى بيتصنعوا فيه

امال ال hormones بيشتغلوا فين ؟؟

فى الsystemic بيمشوا فى الدم

يبقى دا الفرق الاساسى ما بين ال autacoids ومابين ال hormones

ال autacoids مش مهم عليك التقسيمه بتاعتهم مش موجوده فى كتاب القسم لكن احيانا اتعودنا نقسم ال autacoid كيمائيا

مجموعه منهم اسمها amino acid autacoids يعنى جايين من ال amino acids فى المنهج بتاعتنا اتنين ال histamine وال serotonin

هنسمع ان شاء الله دلوقتى ان ال histamine جاى من amino acid اسمه histidine وان ال serotonin اللى هو اسمه الحقيقى hydoxytryptamine جاى من amino acid اسمه tryptophan

المجموعه نمره اتنين بيسموها vaso active peptide

يعنى ايه بقى ؟؟

يعنى بيعملوا حاجه على ال blood vessels يا اما vasoconstriction يا اما vasodilatation وpeptide يعنى protein

يعنى ايه ؟؟

يعنى they are never given orally عشان لو اخدتهم orally يتكسروا بال enzymes

ودول هتسمع عنهم فى المنهج بتاعتنا ان شاء الله عن حاجه اسمها bradykinin وال endothelin ودا طالع من endothelium بتاع ال blood vessels

هنسمع عن حاجه اسمها VIPودى اختصار vaso active intestinal peptide

حاجه اسمها atrial natriutic peptide اسامى كتير اوى كلها عبارة عن vaso active

peptide
الجموعه اللى وراها بقى مجموعه مهمه اوى واعتقد دى اكتر مجموعه اكدوا عليها فى المحاضرات
مجموعه اسمها eicosanoids انتو سمعتوها فى البايو زمان
هى عبارة عن fatty acid derivatives معموله من 20 carbon atom فيها double bonds كتير اوى ما بين carbon atom وبعضها
ال eicosanoids حاجتين مهمين اوى بيتقسموا لمجموعتين كبار اوى مجموعه اسمها prostaglandins او يسموها prostanoids وهتسمع بالتفصيل ان شاء الله ان فيه E و I و F وكلام كنا سمعناه قبل كدا لكن يمكن بشكل مختصر
والمجموعه التانيه اسمها leukotrienes
انت عارف طبعا الاسامى دى جت منين ليه سموا ال prostaglandinsكده؟
كانوا فاكرين زمان انهم طالعين من ال prostate بس طب ليه سموا دول leukotrienes

leuko يعنى ايه ←leukocytes
وtrig ←تلاته
وene←double bond
ال leukotrienes مش هنتكلم فيها كتير انا عايزك تفتكر انهم
the most important inflammatory mediators in bronchial asthma
يعنى اول ما تيجى فى ذهنك كده كلمه leukotrienes تيجى فى ذهنك ال asthma علطول
برضو بينقسموا لحروف كدا اسمها A B C D وليهم ارقام بعد كدا يعنى فيه C4 و D4 وكده
بيتحط مع ال eicosanoidsواحد تالت مش مهم فى المنهج بتاعنا بس عشان لو اتسالت عليه
هو حاجه اسمها PAFاللى هو اختصار حاجه اسمها platelet activating factor
فى عندنا بقى حاجه اسمها others هنسمع عن حاجه اسمها ال cytokines طبعا انتو اكيد عارفينها من الميكرو اكتر من الفارما بكتير, interferon والكلام دا كله
لما نيجى النهاردة نتكلم عن اول autacoid منهم اللى هو ال histamine
الhistamine مفروض ان احنا نعرف الhistamine نفسه كده باختصار واهم منه نعرف ال antihistaminics او histamine antagonists
اولا ال histamine التصنيع بتاعه سهل جدا بيتصنع من amino acid اسمه histidine او يقولوا عليه L-histidine بيتحول ل histamine فى خطوه واحده عن طريق enzyme اسمه hisidine decarboxylase
بالنسبه لل storage ال histamine دايما بيتخزن جوا الخلايا او معظمه بيتخزن جوا خلايا اسمها mast cells وتلاقى دايما معاه كدا ال heparinعامل معاه complexكده جوا ال muscle cell ممكن الاقيه فى other cell زى ال basophils
اكتر اماكن فيها histamine كتير ال epidermis of the skinوال lung وال intestine

وخلى بالك histamine is present in the CNS as a neurotransmitter
ال release انا عايز اعرف ايه ال factors اللى بتخلى ال mast cell يحصلها rupture او يحصلها حاجه يسموها دلوقت degranulation ويبدا يطلع منها ال histamine
اشهر حاجه ال hypersensitivity او ال allergic reactions ان يحصل تفاعل بين antigen والantibody غالبا من النوع اللى بنسميه IgE فيحصل rupture و release of histamine
السبب التانى لخروج ال histamine من ال mast cells هو انواع الtrauma يعنى chemical trauma او thermal trauma او mechanical trauma او physical trauma اى حاجه
السبب التالت اللى هو التعرض لل toxins زى مثلا snake venom او حتىفى بعض حالات ال insect bites
السبب اللى بعد كده يمكن ده بالنسبالنا اهم سبب (سيبك طبعا من proteolytic enzyme لان دى جزء من ال reaction) لكن الجزء المهم بالنسبالنا فى الفارما الادويه
the most important drugs that release histamine
تقريبا كلها سمعناها:
succinyl choline-
Atropine- فى الجرعات الكبيرة
- Curareولو عايز تحط معاهم atracurium و miracurium بتوع الحصه اللى فاتت تمام
Trimetaphan- صح
لكن اهم دول بيطلع histamine هو ال morphine عشان كدا تلاقى ال morphin بيعالج كل انوع ال pain ماعدا ال itching لان هو نفسه بيزود ال histamine اللى بيعمل itching
بالنسبه للجزء بتاع ال fate من حسن حظك مش علينا خالص ال histamine بيعمل ايه فى جسمنا
لكن علينا بقى الجزء بتاع ال pharmacodynamics بمعنى ال histamine بيشتغل على أنهى receptor ومن سوء حظنا بقى اننا لازم نعرف ال receptors واماكنها وال signal trasduction بتاعها
فى عندنا اربع انواع من ال histamine receptors (H1 –H2-H3-H4)
ال H1 دا عشان تتخيل طريقه شغله هو بيشتغل through G2 protein
يعنى ايه بقى G2؟؟
يعنى يعمل stimulation لـ enzyme اسمه phospholipase c
معناها ايه بقى ؟؟
يحول ال phospholipids اللى فى ال cell membrane لحاجتين حاجه اسمها diacylglycerol و IP3 والنهايه ان الاتنين increase of free Ca
يبقى انت متوقع ايه لما ال H1 يشتغل من غير مزاكره ؟؟
متوقع يحصل contraction of smooth muscle ومتوقع يحصل secretion من ال

glands ده بالظبط اللى بيحصل هتلاقى ال H1 موجوده على ال smooth muscle fibers بيحصل فيها spasmogenic ولا spasmolytic effect؟؟
soasmogenic يعنى يعمل contraction فى ال intestine فى ال bronchi فى ال uterus معظم ال smooth muscle بيحصل فيها spasmogenic effect
بص بقى على ال blood vessels ال H1 كان المفروض يعمل vasoconstriction عشان المفروض طلع كالسيوم
لقوا ان H1 على ال blood vessels بيعمل vasodilatation وليس vasoconstriction

عارف ايه السبب بقى ؟؟
زى ال M3 فاكر زمان ال M3 فى ال autonomic كان برضو كدا Gq كان بيزود الكالسيوم وكان بيعمل contraction فى ال smooth muscle ويعمل secretion فى ال glands ويعمل vasodilatation فى ال blood vessels اشمعنى ؟؟
عشان بيحصل هنا stimulation of NO synthesis
فبيعمل stimulation لايه بقى ال NO ده ان شاء الله ؟؟
guanilade cyclase فيحول ال GTP الى CGMP
which is a very powerful vasodilation
يبقى اوعى تنسى بقى ان H1 ده spasmogenic على كل مكان ماعدا ال blood vessels

ال receptor نمرة اتنين اللى هو H2 ده بيشتغل through GS molecule
يعنى ايه ال GS؟؟
يعنى stimulation of adenyl cyclase يحول ال ATP الى cAMP
اهم مكانين متنساهمش لل H2 ال heart وال parital cells of stomach
ال heart: هيعمل ايه تفتكروا فى ال heart؟؟
زود ال cAMP يبقى زود كل ال cardiac properties
وعلى ال stomach زود ال activity of the parital cell فخلاها تطلع HCL وpepsin

اكتر حاجه تزود ال release of HCL هو ال histamine
طبعا ال H2 موجود برضو على ال blood vessels بس الاهم بالنسبالى اللى هو ال H1 وبيعمل برضو vasodilatation
ال H3 دى حاجه بقى جديده شويه لقوا انه موجود فى ال brain وموجود presynaptic وبيشتغل ك auto receptor يعنى فاكر انت ال presynaptic α2 وال presynaptic M2 muscarinic وال β presynaptic هو بيشتغل زى ال M وال presynaptic α يعنى بيشتغل ك inhibitory يعنى يخلى ال neurons تقلل release of neurotransmitter
طريقه شغله GI زيه زى ال α2 وال M2 طبعا مش عايز اخوفك ولا حاجه بس انت المفروض كل ما يعدى عليك receptors كده شبه بعض نجمع بقى يعنى مين كان بيشتغل Gq ومين كان بيشتغل Giومين كان بيشتغل Gs انت عارف الكلام دا فى ال autonomic حط بقى معاهم النهاردة ال histamine receptors

ال H1 ده شبه مين ؟؟
شبه ال M1 وال M3 وشبه ال α1
ال H2 شبه ال β عشان بيشتغل Gs
طيب ال H3 وال H4 شبه ايه ؟؟
α2 وال m2 كلهم بيشتغلوا Gi
ال receptor الاخير بقى اللى اسمه ال H4 ده موجود غالبا على ال blood cell موجود على ال lymphocyte موجود على ال neutrophils وبرضو طريقه شغله عامله زى ال H3 على ال Gi
طبعا طريقه شغله مش معروف اوى لكن يتقال انه ليه علاقه بال release of cytokines وال inflammatory mediators
يبقى دول الاربعه receptor بتوع ال histamine ميتهيالى لو انت ركزت فيهم هتعرف ايه ال pharmacological actions بتاع ال histamine
- pharmacological actions of histamine
-cardiovascular:
يعمل ايه فى ال cardiovascular؟؟
يعنى هيعمل ايه على ال heart وال blood vessels وال arterial blood pressure؟؟

على ال heart هيزود كل حاجه
بانهى receptor؟؟
H2
على ال vasodilatation ←blood vessels وبيزود كمان ال capillary permeability

انهى receptor؟؟
H1 و H2 طبعا the main receptor هو ال H1
يعمل ايه على ال blood pressure نفكر فيها كدا هو زود ال CO و لكن قلل TPR شغله هنا اعلى من هنا فالمحصله يعمل ايه فى الضغط بقى ؟ بيقلله
عارفين الدليل ايه بقى
ان ال histamine بيؤدى ال anaphylactic shock مش لما طلع عندى histamine كتير عمل anaphylactic shock يبقى اكيد ال histamine بيقلل ABP
يبقى يعمل ايه فى ال heart كمان ؟؟
reflex يبقى كانه بيزود شغل القلب بطريقتين هو نفسه direct بال H2 وreflex عن طريق ال hypotension
طيب ادى واحده مهمه اوى
عمل ايه فى ال smooth muscle fiber ؟؟
عمل ايه فى ال bronchi عمل ايه فى ال intestine عمل ايه فى ال uterus؟؟
spasmogenic effect على ال H1 mainly
يعمل ايه بقى فى مكان زى الجلد كدا ؟

يعمل itching ويعمل حاجه سمعناها فى الفسيولوجى اسمها triple response كانوا زمان بيعلمونا لما تتقرص من ناموسه او باى حاجه كدا, حصل قرص على الجلد كدا بيحصل حاجه اسمها triple response

الاول localized redness عشان حصل vasodilatation فى ال capillaries وبعدين البقعه الحمرا دى تفرش كده بالعربى spread of redness وبيقولوا عليها flare بسبب ال arteriodilatation

وبعدين تلاقى المكان دا بدا يبقى عالى على سطح الجلد يعنى حصل فيه edema

اللى احنا كنا بنسميها زمان ال wheel formation

ال histamine بقى لو اتحقن deep مش طلع بقى عند ال epidermis of skin لأ لو طلع تحت شويه لو حقنته يعمل stimulation of pain receptors

يبقى دا بالنسبالنا شغله على الجلد

شغله على ال stomach

حاجه من الحاجات التى لاتنسى اشهر حاجه انه بينشط ال HCl secretion

يبقى انت عرفت كام دوا بيعالج ال peptic ulcer لغايه النهاردة ؟

اتنين ، فى ال muscarinic وطبعا يفضل انى اقفل ال M1 selectively يا اما اقفل ال H2 ودا الاهم لان ال H2 دا هو الاهم بالنسبالى فى ال HCl secretion

ال Action اللى بعد كدا هو action على ال suprarenal medulla

الدوا بما انه بيزود الكالسيوم كده فى الغدد يبقى بيعمل stimulation of release of catecholamines from adrenal medulla

عارف ال action ده كانوا بيستعملوه زمان امته ؟؟

فى تشخيص pheachromocytoma بس مشكلتى ايه بقى انه هيعلى الضغط اوى فممكن يعملى cerebral hemorrhage وبالتالى not used دلوقتى فى تشخيص ال pheachromocytoma

ال action اللى بعد كدا على ال CNS

بيعمل حاجه اسمها arousal يعنى بالعربى كدا بيصحصح لانه بيعمل stimulation لل H1 ويقال كمان لل H3 فده يخلى الانسان دايما صاحى

من حسن حظك ان استعمالات ال histamine مفيش حاليا

سؤال بس اتسألته كتير قبل كده ال atropine بيقفل ال nicotinic receptors في ال isolated intestine صح ولا غلط ؟غلط ميه في الميه.

- ال atropine مبيقفلش غير ال muscarinic receptors وليس ال nicotinic receptors طب اسمع بقي الجمله دي atropine abolish the action of nicotine small dose on isolated intestine

صح ولا غلط ؟ صح

ليه بقي المعلومة دي غلط والمعلومة دي صح ؟

هو انت لما تجيب isolated organ يعني ادي ال intestine (هي انت طلعتها من جسم الأرنب عليها receptors كلكم عارفينه اسمه muscarinic غالبا M3, ولازم يطلع معانا نوع واحد من ال autonomic ganglia ال para. اشمعني ال para ؟؟ لأن هيه اللي موجودة

جنب ال organ اوي وحتي embedded في ال intestine.
طب تعال كده لو حطينا علي ال intestine دي واسمه nicotinic small dose هبص ألاقي ال intestinal contraction زاد أوي.
عايز بقي حد يقولي عمل الكلام ده ازاي ؟
هو بيشتغل فين ال nicotine small dose ده؟ علي ال nicotinic receptors الموجوده علي ال parasympathetic ganglia, كلكو عارفين شكل ال receptors ده معمول من خمسة subunits حاجة اسمهاα-β-γ-δ لما بيشتغل ال receptorده بيفتح ال Na channel, تدخل صوديوم وعمل حاجة اسمها action potential nerve وعمل depolarization يعني ويدخل وراها كالسيوم والكالسيوم ده راح مطلع من ال nerve ده acetyl choline راح مشغلك ال muscarinic وتعالي بقي لو حطينا atropine في التجربه, ال atropine قفلي ال muscarinicحط وراه بقي nicotinic تاني وقولي ايه اللي هيحصل ؟! الأكشن بتاع ال nicotine small dose مش هيبان
احنا اتفقنا ان ال atropine مبيقفلش غير ال muscarinic

ازاي بقي بيمنع شغل ال nicotine small dose ؟؟

عرفنا تفسير الكلام ده ان ال nicotine small dose لازم يكون ال nicotinic receptors متوحين ولازم يكون muscarinic كمان مفتوحة عشان يبان شغله فلو ال nicotinic مفتوحة ولل muscarinic وانا اديته nicotine small dose هتشتغل ال nicotinic و هيطلع nerve impulse بس هيلاقي ان ال acetyl choline اللي هيطلع شغله مش هيبان لأن ال muscarinic مقفولة

النهاردة بقي ان شاء الله نكمل كلامنا في ال autacoid احنا قلنا الحصة اللي فاتت what is meant by autacoid?
هي عبارة عن biological active substance ليهم physiological action وممكن يعملوا مشاكل والفرق بينهم وبين ال hormones ان ال hormones are systemic لكن ال autacoid تعتبر locally active
قسمناهم chemically ل كذا مجموعة زي ال amino acid derivatives واتفقنا ان في اتنين كبار اوي جايين من ال amino acid أولا ال histamine ثانيا ال serotonin

- سمعنا المرة اللي فاتت ان ال histamine جاي من ال amino acid أسمه tryptophan
- المجموعة نمرة التانية اللي سمناهاvaso active peptide, معناها انه بيشتغل علي ال blood vessels سواء بيعمل vasoconstriction, أو vasodilatation.
وبما إن همّا peptides يبقي لو حبيت استعملهم clinically مناخدهمش oral عشان مبيتكسروش بال stomach enzymes
- المجموعة التالتة اللي هي المجموعة المهمة الحقيقية اوي اللي هيا اسمها eicosanoid ومعانها انهم fatty acid derivatives جايين من fatty acid فيهم 20 carbon atoms

وفيهم عدد كبير من ال double bond وقلنا انهم 3 prostaglandin, Leukotrienes وتالت واحد ياريت نفتكر كويس عشان دكتور عبد الفتاح قاله كذا مرة في المحاضرة اسمه PAF الي هو اختصار platelet activating factor

لحد ما نوصلهم عايز اقولك ان ال PAF, leukotrienes هما المسبب الرئيسي لل inflammatory reaction في ال bronchial asthma والدكتور عبد الفتاح قال في المحاضرة انهم اهم من ال histamine في ال asthma ألف مرة بمعني action بتاعهم عال bronchi أقوي من ال histamine ألف مرة.

- في حاجة بقي مش مهمة اوي interleukin, cytokine, GF والكلام ده كله

النهارده بقي بإذن الله نرجع كده نتكلم عن ال histamine نفتكر كده كان ايه ال histamine ده عشان نبدأ نتكلم عن الdrug which inhibit histamine

ايه بقي ال histamine ده بقي ؟بيتصنع فين وبيشتغل علي ايه وال action بتاعه ايه ولا أحنا قلناه المرة اللي فاتت.

جاي من amino acid اسمه histadine بيتحول ل histamine في خطوة واحده مفيش غيرها انه يشتغل عليه enzyme اسمه histidine decarboxylase فين بقي بيتصنع وبيتخزن فين ؟؟ في ال mast cell, basophils, GIT, epidermis of skin و lung وطبعا في ال brain.

ايه factors اللي نخليه يطلع من الخلايا بتاعته release ؟

هما antigen antibody reaction اللي هي ال hypersensitivity اللي هي type I في ال allergy اللي بيسموه immediate allergic reaction, anaphylactic

في بقي others factors بقي trauma, insect bitesأو snake venom

الdrugs بقي:

ال morphine يجي نمرة واحد وال trimetaphine وال curare الدكتور عبد الفتاح قال دول في المحاضرة عايز بقي تزود خير وبركة يعني gallamine, succinyl choline ال atropine معاهم لو كان جرعة كبيرة بالذات في الأطفال.

كتاب القسم كاتب ان كل الأدوية دي basic drugs

عرفنا بقي المرة اللي فاتت ان ال histamine كان بيشتغل أزاي وال receptors وال action بتاعه

تعالي كده فكرني بال receptors: اربعة receptors

H1- كان بيشتغل ازاي Gq الأماكن المهمة بتاعته ال smooth muscle fibers ووراها بقي زي ما قولنا ,الbronchi وال GIT وال uterus. متوقع منهم ايه بقي لما يحصل Ca+2←contraction

يبقي ليه spasmgenic action موجود فين كمان ؟! Blood vessels أوعي تنساها دي ال receptors الأساسي في ال histamine اللي بيعمل vasodilatation

ال H1فين كمان: كان موجود في حته مهمة كمان اللي هي الجلد كان بيعمل Itching وبيعمل مشاكل لما يطلع عالepidermis of skin

فين كمان ؟! في ال CNS كلن بيعمل حاجة اسمها arousal يخلي الواحد مصحصح كده ومركز.

يبقي ده كله action of histamine علي H1
H2 بيشتغل ازاي Gs موجود فين بقي عايز تلات أماكن
- علي الheart← يتزود كل حاجة في القلب عاملل زي ال B1كده
- علي ال blood vessels← هو أهم ولا (H1) ؟ H1 لكن لما تأخد تجربة الضغطواقولك ال histamine بيقلل ال blood pressure يبقي تقول ال H1وال H2
مكان أهم من دول ←stomach علي parietal cells وده ال most powerful secretion of HCL
- التالت والرابع H3 وال H4 أقل أهمية بس طبعا في الامتحانات كله مهم
- ال Gi←3 H, وشغله علي ال CNS علي ال presynaptic يعني بيعمل inhibition لل neurotransmitter عامل زي α2,M2 اللي كلو presynaptic برضو.
- ال Gi←H4برضو, كان موجود غالبا علي ال blood cells علي esinophilis علي neutrophils علي lymphocytes بي modify شوية قوة ال chemical mediators

*مهم بقي اوي نعرف الأدوية ال بت antagonize ال action of histamine. واحد من أساتذتنا الكبار كان دايما يسأل السؤال ده في الشفوي يقولك قسملي الأدويه اللي بت antagonize ال action of histamine
أول حاجة أقدر أوقف بيها الشغل ال histamine إذا أنا اقفل ال receptors بتاعته

يبقي عندي مجموعة أدوية كده اسمها pharmacological antagonist of histamine
يبقي هاقفل ال receptors وهمنع الشغل بتاع ال histamine, مين بقي ال histamine receptors الكبار ؟! H1, H2
يبقي في عندي كام مجموعة من ال pharmacological antagonist ؟؟
عايز بقي أقفل H1, يبقي مجموعة اسمها H1 blockers اسمها ال anti-histaminic أوعي تنسي لما تسمع لفظ anti-histaminicيبقي H1 blockers وبما أنهم هيعالجوا ال allergy فيقال عليهم anti-allergic drugs
ال receptors التاني اسمه H2 لو أنا اديت antagonist ليه مش هسميه antihistaminic, لما أقول antihistaminic يبقي بيقفل ال H1, لأن زمان مكانش نعرف ان في زي ما أنت عايز سميه H2blocker سميه H2 antagonist لأن زمان مكناش نعرف أن في subtypes لل histamine receptors فلما طلعت ال receptors دي مكانش في غير H1 ده حتي مكانش ليه رقم لأن مكانش في غيره فااقال antihistamine تاريخيا
بالمناسبة بقي H2blocker دول بيعالجوا ايه؟؟
ال H2 ده بتاع القلب وبتاع ال blood vessels وأهم مكان المعدة بيطلع Hcl يبقي ال H2blocker بيعالج peptic ulcer ميعالجوش حاجة غير peptic ulcer وشوية حاجات في الGIT.
اللي عايز أقولهولك ان المجموعة دي مؤجلة للترم التاني, فيها أربع أدوية هتقولهم احتياطي عشان الMCQ بتاع نص السنة ودول ال أخرهم tidine يعني بص كده عليهم هتلاقي اقدم واحد فيهم اسمه ال cimetidine وبعدين ظهر بقي حاجات أحسن دوا اسمه ranitidine,

H2 blocker in peptic ulcer الأربعة دول famotidine, nizatidine
مش عايزك تزعل لو قلتلك انك انت المفروض سمعت عن ال cimetidine في الجينرال.

سمعنا زمان كده عن حاجة اسمها hepatic microsomal enzymes inhibition كان من ضمن الأدوية اللي بتوقف أو تقلل نشاط ال enzymes كان ال cimetidine وبرضو متزعلش لو افكرك كده واقولك إن ال cimetidine كان بيشتغل direct hepatic &microsomal enzymal inhibitors,indirect
يعني ايه الكلام ده بقي ان شاء الله ؟ direct يعني الدوا نفسه بيقل نشاط ال enzymes و indirect معانها الدوا ده بيعمل hepatic vaso constriction بيقلل ال blood supply في ال hepatic artery يبقي شغل ال liver يقل وده علي فكرة المثل الوحيد اللي بيعمل كده, فاكر انت ال propranolol كان direct ولا كان indirect ؟؟ indirect عشان بيعمل نفس الحكايه بيقلل ال blood supply of the liver غير كده مش عايزين حاجة منهم تاني الباقي موجل للترم التاني
- يبقي ده كده كله عنوان اسمه pharmacological antagonist of histamine اللي هيا H2blocker و H1blocker
الطريقة التانية سمعتها في ال autonomic أن اعمل حاجة اسمها physiological antagonism يعني مليش دعوة بال receptors
هي physiological antagonist دي كل معناهم ايه زمان ؟؟ 2different drugs بيشتغلو علي 2different receptors
ويعملو 2opposing action
فكرني بحاجة كده اسمها anaphylactic shock, كانت ايه دي؟
كانت مشكلة ايه؟ allergy أخدت دوا أنا عندي منه allergy فحصل antigen antibody reaction مين الي فرقع في الaction ده ؟
mast cell طلع منها كميات كبيرة من ال histamine, عمل ايه ال histamine ؟؟ اشتغل علي H1 ,H2 فعمل vasodilatation وزيادة في ال capillary permeability و ال hypotension ولما اشتغل علي H2 عمل bronchospasm تلاقي العيان عمال صدره بيزق وصوته مش طالع وعمال نبضه يقل تعرف انه دخل منك في anaphylactic shock علاجه كان ايه؟؟ adrenaline subcutaneous
ليه بقي ؟! هل الأدرينالين هيقفل H1 ,H2 ؟؟ لأ اما هيعمل ايه ؟؟ هيشغل بال α1 فيبدأ يعمل vasoconstriction والضغط يتصلح وهيشتغلك ال β2 فيعمل brochodilatation يبقي عكس شغل ال histamine
- ال ephedrine هو البديل بتاع الأدرينالين لكن الأساس ادرينالين لأنه direct
-اعملها ازاي بقي ؟ هو البدايه جت منين, حصل تفاعل بين ال antigen و الantibody, ايه رأيك لو أديت دوا منع تكوين ال antibodies ومنع ال antigen-antibody reaction يبقي مش هيحصل reaction ومش هيحصل rupture of mast
- مين اللي هيعمل كده في الTOP؟ مين اللي هيقلل شغل ال T lymphocytes فيقلل تكوين ال antibodies ويمنع ال reaction ؟؟ ال cortisone أو المجموعة اللي بنسميها

علي بعض كده corticosteroid
الطريقة التانية بقي: مليش دعوة بال reaction ده بس خلي ال membrane of mast cell stabilized.
يعني ايه؟ يعني ميحصلوش rupture فيسموهم mast cell. stabilizers
هنسميهم كتيرفي ال bronchial asthma: دوا اسمه cromolyn ده ليه اسم علمي صعب اوي اسمه disodium cromoglycate اعرفه احتياطي هو اتقال في المحاضرة واللي موجود في الكتاب ال cromolyn ومعاه دوا جديد شوية اسمه nedocromil.

سؤال بقي: ياتري هيبقي دورهم ايه في الbronchial asthma؟؟

يعنى علاج لل acute attack ولا prophylaxis between attacks ؟؟ أكيد prophylaxis ليه ؟؟
ما دام جه acute attack معناها ايه ان خلاص ال mast cell فرقعت وطلع منها اللي جواها خلاص.
يبقي كلهم is useful in treatment of allergic reactions.
طيب, أشكال الallergy مختلفة أوي, يعنى انت سمعت الكلام ده في الgeneral, أنا ممكن اخد دوا ويجيلي حاجة اسمها skin rash سببها شغل الhistamine علي الH1, وممكن اخد دوا ويجيلي حاجة اسمها urticarial سببها الhistamine علي H1.
وممكن يجيلي حاجة اسمها dermatitis, يحصل نوع من أنواع الinflammation of skin, أو يحصل حاجة اسمها allergic rhinitis.

أسوأ أشكال الallergy اللي ممكن تموت وemergency حاجتين:

1.Angio-edema, تلاقي عنيا كده ورمت وتبقي كارثة لو حصل edema of larynx لأن العيان مش هيعرف ياخد نفسه.
2. طبعا أسوأ صور الallergy هي anaphylactic shock.

ليه ما حطيناش في الاستعمالات النهاردة الbronchial asthma؟ مع ان الasthma دي allergy؟

لأن شغل الhistamine في الbronchial asthma بيبقي insignificantيعنى ملوش دور.
مين بقي اللي ليه دور؟ الleukotrienesوالplatelet-activating factor أقوي من ال histamine ألف مرة كinflammatory mediators في الbronchial asthma.

Pharmacokinetics:

سهل أوي:
* بيتاخدوا oral وparenteral وinjection وtopical.

topical يعنى eye drops أو ear drops أو nasal drops, أي شكل من أشكال الlocal.

* الأدوية دي تعدي ولا متعديش الBBB؟ علي حسب نوع الanti-histaminic:
يعنى مثلا الـ1st generation دول lipid soluble أوي وبالتالي can pass BBB, الـ2nd generation تقريبا مابيعدوش الBBB.
طبعا بيعدوا placental barrier, وفيه منهم دوا اسمه Cyclizine وMeclizine حصل معاهم teratogenicity, يعنى بيعملوا تشوهات.
د. عبد الفتاح مرعي قال في المحاضرة ان الأدوية دي teratogenic في القوارض, يعنى الحكاية دي حصلت في الفران وما حصلتش في البنى ادمين, لكن حاولوا تتجنبوا الأدوية دي في الحمل بالذات أول 3 شهور.
الfate:
الأدوية دي كلها are metabolized by liver بالhepatic microsomal enzymes, وجزء منها بينزل في الurine unchanged, وجزء منها بينزل في الbreast milk وخصوصا الجيل الأول.
الجيل الأول هقسمه أصلا لـsedative anti-histaminic يعنى بينيم, أولا لأنه بيعدي ال BBB وثانيا لأنه بيقفل الـH1 اللي موجودة في الCNS اللي هي أصلا كانت بتعمل arousal فلما تقفلها يحصل العكس.
يبقي الأم اللي بترضّع وبتاخد anti-histaminic هي هتنام والbaby هينام.
معلومة كده: الجيل الأول rapidly metabolized by hepatic microsomal enzymes.
لكن الجيل التانى slowly.
يبقي الجيل الأول short duration والجيل التانى longer duration.
في علاج الanaphylactic shock بدي Adrenaline وAnti-histaminic و Corticosteroid.

دلوقتى هقارن بين مجموعات الـanti-histaminics:

* الجيل الأول سمیناه sedative antihistaminic, والجيل التانى اسمه non sedative.

* الجيل الأول بيعدي الBBB والتانى ما بيعدوش.
* عرفنا ان الأول لما عدي قفل H1 فعمل sedation, دي ميزة ولا عيب؟
علي حسب, يعنى مثلا عيان عنده allergy هل المفروض أنيمه؟ لأ, يبقي ده side effect, لكن لو عنده أرق يبقي ده action كويس.
يبقي الدوا ده عمل sedation وdrowsiness, هيتحط مع العيوب بتاعة الأدوية ولكن هيتحط بردو مع الاستعمالات.
طبعا لو العيان عنده أرق مؤقت ليه علاقة بالموقف ده بيسموه situational, يبقي ده بنستخدمه في situational insomnia & anxiety, يعنى بكرة امتحان, بكرة معادلة.

لكن الجيل التانى ملوش دعوة بالكلام ده.

ملحوظة مهمة:

بعض الناس ما ياخدوا antihistaminic من الجيل الأول ينام, لكن في بعض الحالات يحصل عندهم excitation يعنى بدل ما ينام يصحصح, بيقولوا عليه idiosyncrasy يعنى genetic defect.

وexcitation is much more common in children يبقي ماتستغربش لما طفل عنده حساسية أو عنده برد وبتديله الدوا وأمه تقولك الواد ما نامش وعمال يتشاقي ويتنطط.

الtoxic dose هنعرف انها بتعمل hallucination & convulsion, لكن الtherapeutic dose بتعمل sedation وقد يحدث معاها excitation.

ازاي بيحصل nausea & vomiting؟

عندنا 2 centers الاتنين في الmedulla, واحد فيهم اسمه chemoreceptor trigger zone (CTZ), واللي جنبه بقي اسمه vomiting or emitting center.

الفرق بينهم انه واحد بره وواحد جوه, يعنى الCTZ بيبقي not covered by BBB, لكن vomiting center متغطي بBBB.

فكرنى بقي بالreceptors؟ واحد اسمه H1 وواحد اسمه muscarinic, الخمس أنواع بتوع الmuscarinic موجودين في الbrain.

أمال في الCTZ فيه ايه؟ كان فيه Dopamine receptor نمرة 2 (D2) وكان فيه نوع اسمه Serotonin receptor نمرة 3, الكلام ده اتقال قبل كده.

قولي بقي لو حصل قيء, ليه أسباب كتير:

عضلات الGIT لو infection, لو واحدة حامل, واحد بياخد أدوية زي أدوية السرطان, بيحصل ايه بقي؟

الأول simulation of CTZ وبعدين الCTZ بيبعت اشارة للvomiting center عشان ينشطه.

أمال ايه الmotion sickness ده؟ المشكلة انه بيحصل impulse من الinner ear مباشرة للvomiting center من غير ما الCTZ يدخل في القصة.

قولي بقي كده الأدوية اللي بتعالج القيء أو الـ vomiting؟

1. يا اما أقفل D2.
2. أو أقفل الserotonin receptor نمرة 3.
3. أقفل الmuscarinic.
4. أقفل H1.

طيب, لو انت قفلت الCTZ يبقي عالجت كل أسباب القئ ما عدا motion sickness.

طب لو انت قفلت الvomiting center؟ يبقي عالجت كل أسباب القئ وكمان motion

.sickness
طيب عشان أعالج الmotion sickness عندي كام حل؟
انى أقفل H1 أو أقفل الmuscarinic.
مين فيهم بقي يعالج القئ؟ الجيل الأول ولا التانى؟ الأول لأنه بيعدي الBBB.
ازاي؟ بيقفل الH1 فيقلل شغل الvomiting center.
اقولك مفاجأة بقي؟ الجيل الأول بيقفل الmuscarinic receptor, وده ما يسمي بـ Atropine-like action, عشان كده في الmotion sickness هايلين جدا لأنهم قفلوا H1 وmuscarinic.
الـ2nd generation بقي ما يشتغلش علي الCTZ لأنه الreceptor عليه مختلف.
انت عارف الفكرة اللي في الparkinsonism؟ عارف الخلل اللي موجود في عيان عنده نقص في الDopamine فيبان الAcetyl choline كأنه عالي؟ علاجه بقي انى أزود الDopamine أو أقفل الM receptors.
أحلي دوا لعلاج الparkinsonism هو الL-dopa.
الدوبامين مينفعش لأن dopamine is a catecholamine which can not pass the BBB
الحل انك كمان تقفل الmuscarinic, زمان كان الAtropine, وطلعوا بعد كده anti-parkinsonian atropine substitutes اللي كان أولهم Benz دول.

طب ايه رأيك في الanti-histaminic كـanti-parkinsonian؟

طبعا الـ1st generation لأنك عايز تقفل الmuscarinic بتاع الbasal ganglia يعنى عايزه يعدي BBB.

Mechanism of action of Antihistaminics:

هنقول competitive antagonists, ممكن يتاخدوا oral, injection & topical.
الـ1st generation بيتكسروا بسرعة فليهم short duration, لكن الـ2nd generation بيتكسروا ببطء فليهم long duration.
انهي ليه Atropine-like action؟ 1st generation.
طيب ميزته ايه؟ انه anti-emetic لكل حاجة بما فيها motion sickness, وكمان anti-parkinsonian.
لكن هيعمل أعراض زي أعراض الAtropine: يعلي الIOP ويعمل tachycardia و exophthalmia وdry mouth وurine retention.
يبقي مين العيان اللي ممنوع ياخد 1st generation؟ اللي عنده glaucoma أو benign prostatic hyperplasia.
الaction نمرة 3 موجود في المذكرة ومش موجود في الكتاب, مش عايز تعرفه مش مهم:

الـ1st generation of antihistaminic drugs ليهم ما يسمي بـmembrane stabilizing

activity, يعنى يقفلوا الNa+ channels ويعملوا local anesthetic action.
وعلي الheart يعملوا anti-arrhythmic action اللي بتسمي دايما Clonidine-like, دوا اسمه Antazoline ماتقالش في المحاضرة ومش موجود في الكتاب.
الaction نمرة 4:
بعض ال1st generation ليها anti-serotonin action:
الجيل الأول كده قفل H1 وقفل M وقفل Serotonin receptors.
أكتر حاجة تبان لما تقفل الserotonin receptor ان الappetite بتزيد, فيه علاقة عكسية بين الappetite والserotonin, يعنى لو زودت الserotonin في المخ يبقي قللت الappetite يعنى حصل anorexia, طب لو قللت الserotonin في الbrain أو لو قفلت الreceptor بتاعه؟ يحصل appetization وبالتالي نزود الشهية, دوا اسمه Cyproheptadine.
الدوا ده بقي عبارة عن antihistaminic وantiserotoning, كان حسب الأمهات المصريين عشان عندهم مشكلة مع الأطفال انهم مبيناموش ومابياكلوش فالدوا ده حللهم المشاكل دي كلها.
هو بيتاخد طبعا لو الطفل عنده برد أو عنده allergy فيعمل sedation ويزود الappetite فيخلي الطفل ياكل كتير ويبقي غبي طبعا, هو مش mentally-retarded بس هو قضي معظم حياته نايم يعنى ماتعلمش حاجة.
يتحفظ ان شاء الله عشان النظري والعملي.
الaction الأخير بقي: ال1st generation فيه بعضهم بيقفل الα1.
هل ال1st generation ليهم autonomic action ولا مالهمش؟ بيقفلوا أنهي autonomic receptors؟ M وكمان بعضهم بيقفل α1.
بص كده علي ال2nd generation, هتلاقي كل المكتوب No, وعد بقي زي ما انت عايز:

كل شغلهم علي H1, كل ما كان الدوا selective بقي أقدر أستخدمه في الallergy من غير ما أخاف من الadverse effects.

لما تفتكر الجيل الأول من الanti-histaminic حط Anti:

1. Anti histaminic:
بيقفل الH1, يعنى anti allergic.
2. Anti muscarinic
3. Anti emetic .
4. Anti parkinsonian.
5. Anti Serotonin.
6. Anti alpha (α1 blocker).
7. Anti arrhythmic.

الجيل التانى بقي غلبان: anti histaminic & anti allergic, بس كده.

:Examples

الدكتور عبد الفتاح قال ان أسامى الأدوية مهمة, بص كده علي الexamples اللي عندنا:

فيه كده دوايين أولهم Di: دوا اسمه Dimenhydrinate ودوا اسمه Diphenhydramine, ودوا اسمه Promethazine.
الـ3 دول فيهم الحاجات اللي قريناها: anti-histaminic, anti-allergic & very powerful anti-muscarinic.
يعنى بينطبق عليهم تقريبا كل اللي قلناه.
بينيموا ولا لأ؟ بينيموا جامد أوي.
فيه دوايين سمعناهم بردو: Cyclizine & Meclizine, دول teratogenic في القوارض وبالتالي should be avoided in pregnant female.
الدوا اللي بعد كده اسمه Chlorpheniramine, اللي بحرف الـCl بيتاخد في Common cold.
ادوية البرد فيها Paracetamol, ده analgesic فلو عنده حرارة عالية أو مصدّع الدوا ده هيخففه.
نفس القرص هيبقي عندنا معاه حاجة اسمها Chlorpheniramine, ده antihistaminic يعنى هيعالج أعراض الرشح وكده بس هينيمنى عشان الدوا ده sedative أو 1st generation antihistaminic.
معاه حاجة nasal decongestant اللي كان بيتاخد علي شكل Systemic, وأشهر واحد دلوقتى هو Pseudoephedrine اللي بيشتغل كـα1 agonist وبيشتغل كـnasal decongestant.

يبقي عندنا كده 3 أدوية بيتحطوا مع بعض عشان يعالجوا الـcommon cold:

1.Pseudoephedrine.
2. Paracetamol.
3. Chlorpheniramine.

السؤال بقي: مين في دول ينيم ومين يصحي؟

اللي بينيم أكيد Chlorpheniramine.
طب Pseudoephedrine بيعمل ايه غير انه nasal decongestant؟
بيصحصح لأنه non catecholamine sympathomimetic, عشان كده بيعادل شوية شغل الChlorpheniramine.
plus or minus بقي الcaffeine, يعنى ممكن نلاقي كافيين في القرص وممكن لأ.
الcaffeine بيعمل حاجتين:
1. يخلي العيان ماينامش.

2. في نفس الوقت يعمل vasoconstriction في الcerebral blood vessels, يبقي حلو للصداع.

ايه العلاقة بين Caffeine & Chlorpheniramine؟

بيتقال عليهم physiological antagonists, عشان دوايين مختلفين بيشتغلوا علي مكانين مختلفين وبيعملوا حاجتين عكس بعض.
عشان كده الكافيين بيتحط مع أدوية البرد عشان يعادل تأثير الChlorpheniramine اللي بيعمل sedation وdrowsiness.

الدوا اللي بعد كده اسمه Cyproheptadine:
ده antihistaminic + antiserotonin, اللي هو كان بينيم ويأكّل ده بتاع الأطفال.
الاسم بقي اللي ماتقالش عليه تفاصيل اسمه Clemastine.

فيه أدوية بردو من اللي اتقال عليها جزء بسيط من الكلام, اسمها الHydroxyzine, ده في اخر الجدول خالص.
ده مع الPromethazine بيعملوا حاجة اسمها hypnotic action يعنى بينيم.

الجيل التانى بقي اللي تحته خط هو اللي يتكتب:
عندنا 3 أسامي: Cetirizine وLoratadine وFexofenadine...

Therapeutic uses:

استعمالات الجيل الأول والتانى:
الجيل التانى: حاجة واحدة بس ملهاش تانى: antiallergic, وعيش بقي زي ما انت عايز:

skin rash, urticarial, anaphylaxis, angioedema & rhinitis.
لكن الجيل الأول: antiallergic, antiemetic, motion sickness.

سؤال: الmotion sickness الأفضل اخد الدوا قبل ما أركب الطيارة ولا أستنى لما أركب ويجيلي قئ؟

يبقي بتاخد قبل كprophylaxis طبعا.
سمعت ايه تانى بيتاخد كprophylaxis عن طريق transdermal patch قبل ما تركب الطيارة؟ Hyoscine ومعاه بقي الantihistaminics بتوع النهاردة.
وفيه حاجات بقي شبه الmotion sickness زي vertigo و Menier's disease.

الاستعمال التالت بقي insomnia, والرابع antiarrhythmic مش مكتوب في الكتاب فلو مش عايز تقوله مش مهم.
الاستعمال الخامس في الsitiuational anexiety للanti-insomnia يعنى لو عندي أرق مؤقت هاخد ده, لكن لو مزمن ما ينفعوش.
طبعا مشهور معاهم Promethazine وHydroxyzine.

ليه بقي استعمالين لازم نزودهم عشان اتقالوا في المحاضرة:
Chlopheniramine في الcommon cold وCyproheptadine بيincrease ال

.appetite
ود. عبد الفتاح لما اتكلم عن الLoratadine قال L وLg: يعنى Loratadine is Long-acting .antihistaminic

:Adverse effects

الجيل الأول مليان عيوب, لكن الجيل التانى تقريبا مفيهوش عيوب, وأشهر عيوب الجيل الأول: الsedation وdrowsiness, ولكن في بعض الحالات بيعمل excitation ودي more .common in children

ولو خدنا جرعة كبيرة هندخل في مشاكل زي hallucination وغيرها.

وكمان فيه عيوب الAtropine-like action, نفس عيوب الAtropine:

1. Dry mouth.
2. Tachycardia.
3. Constipation.
4. Urine retention.
5. Elevation of IOP.

كمان فيه عيب الteratogenicity, وده في الCyclizine وMeclizine علي القوارض, في البنى ادمين ماظهرش لسه.

ممكن يحصل معاهم allergy, لازم تستغرب:

الفكرة ان الimmune system بتاعك مايعرفش الدوا ده بتاع ايه, الدوا يعتبر بالنسبة لك antigen وبيتكون ضده antibody وغالبا بيطلع من الmast cells حاجة تانية غير ال histamine, ما هو لو كان هيطلع histamine مش هيبان حاجة لأن الreceptor مقفول بالدوا, يبقي غالبا هيطلع other inflammatory or allergic mediator.

الجيل التانى مش مكتوب عنه في الكتاب عيوب, لكن انت لو عايز تعرف هما ممكن يعملوا arrhythmia وانواع خطيرة منها, يا اما ادينا جرعة كبيرة يا اما ادينا الدوا ده مع hepatic microsomal enzyme inhibitor, يبقي كأنى اديته جرعة كبيرة لأنه مش هيتكسر في الliver, فيحصل معاه toxic effect.

:Contraindications

مش موجودة في الكتاب بس لو عايز تعرف:

طبعا أشهر اتنين تخاف منهم الناس اللي عندهم glaucoma أو benign prostatic hyperplasia بسبب Atropine-like action.

:Kinins

دول one of vasoactive peptides.

:Types

عندنا نوعين:

1. Bradykinin:

ده معمول من 9 amino acids, بنقول عليه باللاتينى nona peptide.
2. Kallidin:
ده معمول من 10 amino acids, بنقول عليه deca peptide.

Synthesis:

تعالي بص علي طريقة تصنيعهم:
هما بيتصنعوا من precursors اسمهم kinenogen, يعنى بروتين كبير يتكسر منه جزء ويتحول بعدها الي kinin.
مش مهم بقي تعرف أوي ان فيه نوعين من الkinenogen:
فيه نوع اسمه high molecular weight kinenogen, ده اللي بنصنع منه bradykinin,
وفيه نوع اسمه low molecular weight kinenogen, ده بنصنع منه kallidin.
لازم تعرف الenzyme اللي بيحول kinenogen لkinin, ليه اسمين: يا اما اسمهم kallikrein يا اما اسمهم kinenogenases عشان بيكسروا الkinenogen لbradykinin وkalliding.
فيه خطوة بقي ان جزء من الkallidin يتحول لbradykinin بenzyme اسمه aminopeptidase, بيحول ال10 ل9, يعنى بيشيل one amino acid.
الkinin بيstimulate الformation of prostaglandins, يعنى مش هما اللي بيتحولوا ل prostaglandins, عشان كده بيعملوا inflammation جامد.

Fate:

They are destroyed by enzymes called kininases.
ما دام فيه (-ases) في الاخريقي هما enzymes, سموهم kininase I وkininase II.

kininase II هو نفسه (ACE angiotensin converting enzyme), يبقى الenzyme ده ليه وظيفتين في جسمنا:
* الوظيفة الأساسية: انه يحول angiotensin I لangiotensin II.
* الوظيفة التانية: يكسر الkinin لinactive metabolites.

Pharmacodynamics:

هما بيشتغلوا علي G-protein coupled receptors مش عليك أنواعهم:

1. CVS:

نمرة واحد في شغلهم علي الCVS بيعملوا حاجات علي الheart وبيعملوا حاجات علي ال blood vessels وعلي الarterial blood pressure:
* علي الblood vessels: they are very powerful arteriodilators, بيعملوها عن طريق nitric oxide.

كام receptor لما اشتغل اشتغل عن طريق release of

NO؟

.Kinin.1
.H1 .2
.M3 .3

* زودوا الcapillary permeability:

أقوي من الhistamine 10 مرات كvasodilators, يبقي severe hypotension.

وورا الhypotension فيه cardiac stimulation.

هما بردو عاملين زي الhistamine كده: direct, ليه receptors موجودة علي الheart بينشطها, وبيشتغلوا كمان by reflex action.

2. Smooth muscle fibers:

زي الhistamine ليهم غالبا spasmogenic effect علي الintestine وعلي الbronchi والuterus.

3. Algesic mediators:

كلمة algesia يعنى pain, عشان كده سموا المسكنات بالانجليزي analgesics.

يبقي المادة الalgesic mediator يعنى stimulates pain sensation.

ومن أقوي الحاجات اللي بتنشط الاحساس بالألم bradykinin.

4. Very powerful inflammatory mediators:

خلي بالك بيعملوا inflammation بطريقتين:

هما نفسهم inflammatory mediators, وهينشطوا تكوين الprostaglandins اللي هي بردو inflammatory mediators.

داخلين بردو في حاجات pathological, يعنى ليهم علاقة بالshock وanaphylaxis و allergy وacute hemorrhagic pancreatitis:

الacute hemorrhagic pancreatitis بيحصل فيها excess formation of kinins, وكان من ضمن الأسباب اللي تعمل supersensitivity.

زمان كنت بشخصها باني أحط قطرة Adrenaline في العين, لو بنى ادم طبيعي مش هيحصل mydriasis, لو عندي المرض ده هيحصل mydriasis لأن المرض بيعمل supersensitivity في الalpha-1 receptors.

6. Stimulation of prohormones into hormones:

الkinins هتحول الproinsulin لinsulin, ملهوش أي علاقة بالطب طبعا.

أول مجموعة أدوية تهمني الAspirin وعلي فكرة كتاب القسم دايما بدل ما يكتب Aspirin بيكتب Salicylates, هي هي لأن أشهر دوا في الSalicylates هو الAspirin.

الAspirin ده anti-inflammatory, بيمنع تكوين الprostaglandins وبيمنع تكوين ال kinins.

ازاي أمنع تكوين الkinins؟ بيشتغل علي enzyme اسمه kallikrein أو زي ما اتفقنا kinenogenases.
الACE inhibitors ايه علاقتهم بالkinins؟
عشان kinase II هو هو ACE.
لو انت اديت ACE inhibitor, كده عملت كام حاجة؟
أصلا الenzyme ده كان ليه وظيفتين: بيحول angiotensin Iلangiotensin II, وبيكسر bradykinin لinactive fragments.
انت اديت دوا منع الenzyme ده, يبقى منعت تكوين angiotensin II فعالجت الضغط (So, they are very important in treatment of hypertension).
ومنعوا تكسير الbradykinin, يبقى الlevel بتاعه في الblood عالي, ودي فيها ميزة وفيها عيب:
الميزة هي انه هيعالج مشكلة الضغط as powerful vasodilator, لكن العيب هو inflammation وخصوصا في الlung والdry cough) (bronchi أشهر أسبابها: accumulation of bradykinins.

المجموعة الأخيرة في:vaso-active peptides

ودى ملهـاش أى قيمـة ف الفارما، بـس عندنا حاجـة اسـمها substance P **ده بيعمل حاجتين بال** p:
بيعمل pain transmission **ومسئول عن ال** peristalsis.

Eicosanoids:

ديه مجموعة غير اللي احنا سمعناها احنا سمعنا الجزء بتاع الhistamine وسمعنا عن الhistamine mechanism مش كدة ولا ايه؟ ايه الأدوية أو مجموعة الأدوية اللي ممكن أعمل بيهاantagonistic action of histamine؟ فيه مجموعة اسمهاpharmacological antagonists: مقصود بيها ايه؟ مقصود بيها اني أدي دوا بيشتغل كantagonist على ال Histamine receptors. هم نفسهم بينقسموا الى مجموعتين:
*لو انت قفلت الH1 يبقى دة هيتسمىantihistaminic أوanti allergic مش كدة. وهم بعد كدة متقسمين الFirst وsecond. generation
*المجموعة التانية انت قفلت ال H2والمجموعة ديه مسمهاش Antihistaminic, اسمها H blockers أوH2 antagonists وديه طبعا اللي بتستخدم في علاج الpeptic ulcer.
طب لو كان بقى أنا مليش دعوة بالreceptor أنا هدي حاجة تشتغل في مكان تاني بس تعمل شغل عكس شغل الreceptor. اللي هي اسمها الphysiological antagonists, طبعا المثال المشهور بتاعنا اللي هو الAdrenaline.
والطريقة التالتة اني أخلي الmast cells متطلعش histamine.
بس يا اما أدي حاجة تمنع الAntigen antibody reaction, يا اما أدي مجموعة اسمها ال mast cells stabilizer. ويمكن الأسامي بقى سمعناها عشان الbronchial asthma فيها متبقاش غريبة علينا.

كلهم ان شاء الله هيمنعوا خروج الHistamine من الmast cell.
الطريقة الأخيرة مش في الpharma أوي اللي هي طريقة الhyposensitization, أخد ال Antigen بتاعي وأحط جرعات صغيرة منه للعيان, فمخليهوش يطلع Ig منه.

:Eicosanoids

المجموعـة بتاعـة النهاردة ان شـاء اللـه اللي هـي مجموعـة الeicosanoids **وهم معناهم بالبلدي كدة اللي هم**derived from fatty acids.
وليه سـموها كدة؟ انت عرفـت مـن ال Bio **ان كلمة**eicosa **معناها عشـرين, و**enoides**يعنـي معناهم ان العشـرين** carbon atoms **بينهم وبين بعض** double bonds.

فيه مجموعتين كبار في الeicosanoides هناخدهم طول حصة النهاردة:

* أول مجموعة اسمهاProstaglandins, أو بنسميهم الprostanoids.
هنسمع بقى عن أنواع الprostaglandins زيprostaglandin E وF وprostaglandin I2 (اللي بنسميه)prostacyclin. وهنسمع معاهم حاجة اسمهاthromboxaneA2.

* المجموعة التانية حاجة اسمها ال:leukotrienes هو باختصار كدة هنتكلم عنهم بس مبدئيا كده, هم من أهم الinflammatory mediators في الbronchial asthma، وليهم على فكرة receptors موجودين على الbronchi.
لما بيطلع في جسمناleukotrienes وتشغل الreceptors ديه بيجيليattack of bronchial asthma.
* المجموعة التالتة اسمه PAF أو اختصار لPlatelet activating Factor, هنقول ان شاء الله على الرسمة مكانه فين.
على فكرة احنا ان شاء الله النهاردة بنتكلم عن الeicosanoides في عجالة, يعني عندك هتلاقي الكلام موجود في المذكرة كتي, فتلاقي اللي في الكتاب ناقص عنه شوية.
:PAF
بالنسبة للPAF أنا عايزك تعرف عنه معلومة واحدة: هو واحد من الfatty acid derivatives وبرضه فيهsymptoms خاصة بيه.
وهو عامل زي الleukotrines كدة، هو واحد من الinflammatory mediators مفيد أوي في الbronchial asthma.
ويمكن قلتلكوا الحصة اللي فاتت لما سمعت محاضرة دكتور عبد الفتاح, هو قال ان ال leukotrines والPAF أهم ألف مرة من الhistamine في الbronchial asthma، طبعا الطب الحديث بقالهم كتيير أوي بيدوروا على أدوية حديثة في علاج الbronchial asthma من ضمن الأدوية اللي لسه موصلولهاش بس الفكرة صح, اني أحاول أديantagonist على الPAF receptors, عشان لما يطلع الPAF من الblood cells ميعملش مشكلة الinflammation.

يبقى دة من اسمه كدة الPlatelet activating factor مش هنتكلم عليه بقى كتير النهاردة.

الرسمة اللي عندنا:

كلنا كطلبة أنا عارف مبنحبش أوي الDiagrams. أو لما بلاقي صفحة فيهاdiagram بفرح أوي ان مش هذاكر الصفحة ديه. يعني الصفحة بقت تلات أربع أسطر في الأخر.
فأنا عايز أقولك ان انت ممكن بالرسمة ديه تلم موضوع الAutocoids كله، تخيل بقى بالكلام اللي احنا هنقوله هنتكلم عن أنواع الeicosanoids وأنواع الenzymes, وهقولك بعد كدة ان شاء الله نشرح بالتفصيل.
أولا كدة عشان يتصنع في الجسم مجموعة الeicosanoids محتاجين الmembrane phospholipids, يعني أي membrane في الجسم والcell membrane دة بيبقى معمول من جزء بنسميه الphospholipids. الphospholipids بتتحول الأول الى Arachidonic acid, وياريت تكتب جنب الPAF + Arachidonic acid.
يعني كأن الPAF بيتصنع من نفس الportion اللي هو الmembrane phospholipids هو والArachidonic acid. وخلاص انا مش عايز أكتر من كدة في الPAF انه بيشتغل علىSpecific receptor وانهvery powerful inflammatory mediator in bronchial asthma.

السؤال بقى:
ازاي الmembrane phospholipids بتتحول الى Arachidonic acid؟

فيه عندنا طريقتين عشان أصنعArachidonic acid:
* الطريقة الأولى على خطوة واحدة: ان الmemrane phospholipids تتحول الى Arachidonic acid بشغلenzyme اسمه: phospholipase A2 وهو دة أهم enzyme بيكسر الphospholipids of cell membrane ويديني المركب الأساسي بتاعي اللي اسمه الArachidonic acid.
*فيه طريقة تانية هتلاقيها مكتوبة عندك في الdiagram اللي قصادك، ممكن نصنع Arachidonic acid على خطوتين: الخطوة الأولى ان الPhospholipids تتحول الى حاجة بنسميها DAG، عارفينها كويس أوي، اختصار: Di acyl glycerol والenzyme اللي بيعمل كدة اسمه phospholipase برضه بس اسمه phospholipase C وبعد كدة يبدأ الDAG ده يتحول لArachidonic acid بEnzyme اسمهDAG lipase enzyme.
يبقى أنا كدة عندي طريقتين لتصنيع الArachidonic acid.
الطريقة المهمة بالنسبة لي النهاردة هي الOne step formation.
خطوة واحدة: ان الphospholipids تتكسربالphospholipase A2 مباشرة into arachidonic acid.
الطريقة التاني متهمناش أوي, ان الأول بيتصنع حاجة اسمها Di acyl glycerol عن طريق حاجة اسمهاphospholipase C, وبعد كدةDi-acyl glycerol يتحول الىArachidonic

.acid

المهم اننا وصلنا بسلامة الله كدة لتصنيع الarachidonic acid.

بص بقى على الarachidonic acid دة بيحصله ايه:

جزء كبير جدا جدا من الarachidonic acid واللي هو تقريبا80% of arachidonic acid بيتجه الى تصنيع الprostaglandins، وعشان يتصنع من الarachidonic acid prostaglandins محتاجين enzymes اسمهم الcyclooxygenases, ويسموها كدة بشكل مختصر أوي الCOX enzymes.

وهنقول بعد شوية كدة ان الCOX كنا فاكرينهم زمان نوع واحد. وبعدين اكتشفنا ان فيه نوع تاني وكان فيه كلام قريب أوي انه اكتشفنا نوع تالت كمان.

يبقى أنا عندي3 types of COX enzymes:

سموهم: COX 1, 2 & 3

لو عايز تعرف لحد دلوقتي الCOX 3 عليه خلاف, يعني هل فيه فعلاCOX 3 ولا لأ.

يعني فيه ناس بتعتبرهSubtype of COX1, لكن في المنهج عندنا عليك تعرف انهم تلات أنواعCOX 1 وCOX 2, COX 3. هقولك بعد شوية كدة ان شاء الله ايه الفرق بين التلاتة.

مكتوب في الورق عندك ان الCOX 1 لما يشتغل على الArachidonic acid, بيدي حاجة اسمهاProstaglandin G2, وProstaglandin H2، دول ملهمش قيمة.

يعني دول حتى لو انت مقلتهمش في الكلام ملهمش معنى, لأنه بسرعة أوي بيتحول ال prostaglandin G2, والProstaglandin H2 الى تلات مواد مهمة أوي, بيتحولوا الى Prostaglandin E وProstaglandin F، هقولك ان شاء الله دلوقتي كدة بيعملوا ايه.

واللي بيعمل كدةEnzyme سموهprostaglandin synthase enzyme.

Both prostaglandin G2, H2 give prostacyclin...

ايه الProstacyclin دة؟ دة اللي هو الprostaglandin I2, اللي بيعمل كدةenzyme تاني اسمهprostacyclin synthase.

الجزء الأخيرمن الprostaglandin G2, H2 بيتحول لجزء تالت بقى اسمه Thromboxane A2، والenzyme اللي بيعمل كدة مش محتاج بقى أقولك اسمه ايه، اسمهThromboxane A2 synthase.

لو انت اختصرت خطوة الG, H ديه مفيهاش مشكلة, بس اللي عايزك تعرفه ان ال Arachidonic acid في معظمه, يقال في بعض الكتب80% منه بيحصلهmetabolism into prostaglandins E, I, F و الThromboxane A2.

بقية ال20% دول بقى من باقي الarachidonic acid بيروح فين؟

بيتحول لمجموعة اسمها الleukotrienes.

والenzyme المسئول عن الخطوة ديه اسمه5 lipo-oxygenase enzyme, بيتكتب كدة LO, وساعات كتب تكتبه LOX يعني لما تلاقي الكتاب بتاعك مكتوب فيه5 LO, هو هو اللي مكتوب عندك في المذكرة5-LOX اللي هو اختصار الlipooxygenase enzyme اللي بيحول الArachidonic acid into لمجموعة اسمها الleukotrienes.

فيه بقى في المذكرة حتة كدة, خطوة في النص, يعني الleukotrienes مش بيتصنعوا من الarachidonic acid على طول دة فيه خطوة intermediate اللي هي: انه يتصنع حاجة اسمها hydro peroxi eicosa tetra enoic acid (HPETE 5).
ولا كأنك سمعت حاجة. ولا تقلق نفسك خالص. وبيتصنع حاجة اسمها5 hydro eicosa tetra enoic acids (HETE) بيتحولوا بعد كدة للleukotrienes، لو انت مقلتهمش متقلقش.

خلاصة الموضوع اللي قدامك على السبورة ده:

أنا هحول عندي الmembrane phospholipids لarachidonic acid. وعرفنا ان فيه طريقتين:
على خطوة ودة اللي يهمني, اني عن طريق الphospholipase A2 يديني مباشرة ال arachidonic acid.
معظم الarachidonic acid هيتحول لمجموعة اسمها الprostaglandins أو ال prostanoids.
اسمه ايه الenzyme اللي بيعمل كدة دة؟ اللي بيحولك الarachidonic acid ل prostaglandins؟ Cyclooxygenases, بالجمع لاني قلتلكوا انهم تلات أنواع. هيديني بقى كل أنواع الprostaglandins E, F, I2 ومعاهم حاجة اسمهاthromboxane A2 وجزء بسيط من الArachidonic acid هيتصنع منه Leukotrienes عن طريق5 -lipo oxygenase enzyme.

Prostacyclin:

ان شاء الله التفاصيل جاية بس عايزك على الرسمة اللي قدامك كدة تكتب تحت ال prostacyclin, الprostaglandin I2 prostacyclin. ده لو عايز تعرف من دلوقتيIt's formed from the endothelium of the blood vessels. الprostacyclin بيتصنع من الintact endothelium، يعني لو الشريان بتاعي سليم هيصنع مادة اسمها prostacyclin اللي هي اسمهاprostaglandin I2.
ده بيعمل حاجتين:
* Vasodilation.
* Inhibition of platelet aggregation.
يبقى ديه أول حاجة عرفناها النهاردة, ان الprostaglandin I2, اللي هو يسمى prostacyclin الactions بتاعته: يمنع الPlatelet aggregation, ويعمل الVD ودة بيتصنع من الnormal أو الintact endothelium of the blood vessels.

Thromboxane A2:

باختصار كدة عكسه, عكسه تماما.
يعني:
prostaglandin I2 → vasodilator.
يبقى thromboxane A2 → vasoconstrictor

وprostaglandin I2→ inhibition of aggregation of platelets
thromboxane A2 من الحاجات المهمة أوي اللي بتنشط الPlatelet aggregation.
جاي منين بقى ان شاء الله الthromboxane A2؟
تمام بيتصنع في الplatelets.
هو ربنا خلقه ليه؟ ليه ربنا خلق في جسمنا الplatelets تقدر تصنعthromboxane A2؟
عشان توقف النزيف مش كدة.
توقف النزيف ازاي؟ ازاي لما يطلع من الplatelets النزيف يقف؟ هيعمل حاجتين: vasoconstriction للمكان اللي بينزف, وplatelet aggregation. يبدأ يكون جلطة في المكان.

طيب لو أنا بقى انسان عنديAtherosclerosis يحصل عندي ايه؟

فكر كدة, هو معنى كلمة Atherosclerosis ايه؟ ان الcholestrol اللي اسمهlow density lipoprotein بدأ يترسب تحت الIntima، يعني معناها الendothelium بتاعي حصل فيه ايه؟Damage.

فكر فيها بقى، الendothelium دة كان بيصنع مادة اسمهاprostacyclin, و بتعمل نوع من الbalance مع الthromboxane A2 فمبيجيليش جلطة، لو أنا الشريان بتاعي سليم مبيجليش جلطة، لو أنا بدأت أدخل في atherosclerosis معناها ايه؟
معناها بدأ الprostacyclin يقل, وبدأ الthromboxane A2 يكون لوحده، يبقى ممكن في الحالات ديه يحصلplatelet aggregation وممكن تأدي الىthrombus formation.

عشان كدة بيتهيألي مش صعب لما أقولك بقى ان شاء الله قريب, لازم العيان اللي عنده stable angina ياخد دواAnti-platelet.

فكرني كدة كلمةstable angina ديه كانت يعني ايه؟

نوع الAngina اللي بيحصل للوجع بتاع الChest. المشكلة في العيان دة ان الcoronaries are atherosclerotic وكان فيهاdamage كدة. لماأقولك ان العيان دةAtherosclerotic كان معناها تلات مشاكل, انه:
*. narrow
* فقد المرونة.
* وانه حصلdamage للendothelium فالعيان دة معرض انه يجيله ما يسمى بال platelet aggregation, يدخل منك بقى فيunstable angina أوMyocardial infarction.

كل الناس اللي فوق سن الأربعين ياخدوا الAspirin بتاع الأطفالAs antiplatelet drug.
تفتكروا بيشتغل ازاي؟ inhibition لتصنيع الthromboxane A2. لازم الجرعة الصغيرة اللي بقولك عليها لازم في الAspirin الهدف منها انه شغلها يبقى على الthromboxane

A2 فيمنع تكوين المادة اللي بتنشط الPlatelet aggregation.
يبقى عرفنا ان عندناprostacyclin vasodilator, inhibitor of platelet aggregation

والناحية التانيةthromboxane A2, عكسهvasodilator: وstimulant of platelet aggregation.
الprostacyclin طالع من الendothelium, والthromboxane A2 طالع من ال platelets.
بيتهيألي بقى لو سالتك السؤال دلوقتي محدش هيزعل, امتى يحصلplatelet aggregation؟
يعني الnormal vessels يحصل فيهاplatelet aggregation ولا لأ؟ عمرها ماتحصل, عشان فيه حاجتين قصاد بعض.

امتى يحصلPlatelet aggregation؟

حاجة من اتنين:
* يا اما حصلinjury في الشريان, فالendothelium باظ, اتقطع.
*يا اما حصلAtherosclerosis في الناس اللي عندهمcardio vascular stable angina.

طيب. هنبتدي نسخن مع بعض كدة.

PGE & PGF:

بيعملوا حاجات كتيرة جدا:
1. Pain:
الProstaglandins بيتقال عليه مPain mediators وهقولك بيعملوها ازاي دلوقتي.
سمعت عن حاجة قبل كدة عملتpain؟ kinins وhistamine ومخدناشserotonin.
بس كل الحاجات ديه لو حصل انها وصلت للpain receptor بتعمل pain stimulation.
مشهور جدا معاها الprostaglandins.
الAction نمرة اتنين بتاع الprostaglandin يعملوfever. ايه الmechanism, يعني وقت لما بيحصل ارتفاع في درجة حرارة جسمي بيبقى السبب غالبا الprostaglandins اللي اتكونت في الbrain.
الحاجة التالتة اللي بيعملوها كل الprostaglandins وخصوصا الProstaglandin E:
حاجة اسمهاcyto- protection of the stomach. ولا تنزعج، يعني ايهcyto-protection of the stomach؟
Cyto يعني ايه؟ cell، وprotective؟ يحمي.
تفتكر بيحموا المعدة من ايه؟ الHCL والPepsin.
هقولك ان شاء الله دلوقتي الmechanism بالتفصيل.
بس عشان نجمع الحاجات المهم يبقى الprostaglandins E, F بيعملوا الأتي:
*Pain.
*Fever.

*. Cytoprotection

يعملوا ايه كمان بقى بالمرة؟

* Inflammation:

They are very powerful inflammatory mediators... سمعت عن حاجة كدة قريب كان فيهاالinflammation؟ الhistamine ماشي, بس أقوى منه كالinflammatory ال bradykinin.

يبقى الprostaglandin والkinin شبه بعض: يعملواالpain, inflammation, وال prostaglandins هي المسئولة عن حدوث الfever.

* الAction الأخير للprostaglandins بيعمله بالذات ال:E prostaglandin يعمل Renal vasodilatation.

ايه رأيك فيها ديه؟ ربنا خلق prostaglandins بيتصنعوا عشان يوسعوا الrenal blood vessels.

ايه رأيك؟ حاجة كويسة جدا لأنه بيmaintain الperfusion, filtration وكل القصة بتاعة الkidney function.

يبقى لما اقولك كدة ان شاء الله لحد ما ندخل في التفاصيل, الprostaglandins عملوا خمس حاجات:

*الEوالF, والE طبعا هو الأهم بالنسبة لي بيعملوا pain وfever وinflammation، حاجات وحشة التلاتة أهم.

لكن بيعملوا حاجتين حلوين أوي:

*cytoprotection في المعدة, بيحموا المعدة من ال.HCl

*وبيعملوا حاجة تانية مفيدة جدا جدا الrenal vasodilatation

Leukotrienes:

دورهم ايه في الموضوع؟

They are very powerful inflammatory mediators وأكتر مشكلة بيعملوها بالنسبة لي هي الbronchial asthma.

معلش اتعب شوية كدة, هو مكتوب عندك في الLeukotrienes ايه؟ مكتوب عندك أنواع مش كدة؟ مجموعة اسمهاA 4, B 4و, C 4و, D 4و مش عارف قصة طويلة جدا.

طيب اللي اتقال في المحاضرة وان شاء الله مكتوب في المذكرة ان أول واحد بيتصنع في ال leukotrienes اسمه الA 4. أول Leukotriene بيتصنع من الpathway اللي قلناه دة هو الA 4. وياريت ترسمها، حطها انت بنفسك عشان متنسهاش الA 4 دة جزء منه بيتحول ل B 4، يبقى الB4 →A4.

معلش النهاردة جزء متعب وأصعب حاجات في المنهج كله, الB 4 دة مش بيعمل ال bronchial asthma، الB 4 دة بيعمل مشكلة اسمهاulcerative colitis، سمعتوه في ال Pathology ولا لسه؟ سمعناه؟ بالاسم كدة هو معناه ايه؟ هو عبارة عنAutoimmune disease أو inflammatory disease بيحصل معاهulceration in colon وبيحصل

نزيف, وبيحصل مشاكل كتيرة أوي.
يقال ان الـinflammatory mediator هنا هو النوع اللي هو الـB 4.
وبيعمل حاجة تانية كمان حاجة في منتهى الفظاعة في البني أدمين حاجة اسمها rheumatoid arthritis.
سمعتوا عن الـrheumatoid حتى كمعلومات عامة؟ الـrheumatoid arthritis دة يعمل ايه؟ مش مفاصلي هتوجعني وبعدين هخف. المشكلة انه بيعمل تشوهات فظيعة جدا في المفاصل.
بالمرة عشان تبقى عرفت كدة ان الـLeukotriene B4 يقال انه بيعمل مشكلة اسمها cholitis وrheumatod arthritis.
طيب الـA 4 بيتحول جزء من:
الـA 4 بيتحول لـC 4.
والـC4 بيتحول لـD4.
والـD4 بيتحول لـE4.
سهلة بقى مش كدة؟ الـA هو الأساس.
الـA بيديع الـB والـB دة قصة لوحده، وبعدين الـA بيدي تلات حاجات ورا بعض اللي هم ال C4, والـD4, والـE4.
التلاتة دول اللي هم الـC, والـD, والـE هما بتوع الـbronchial asthma، خلاص, يبقى لما بيتصنع الـC4 الـleukotriene C4 والـleukotriene D4, وleukotriene E4 هم the main inflammatory mediators in bronchial asthma.
على فكرة, أه فيه ناس بتقول ان الـD أقوى واحد فيهم فيه خلاف كدة. لكن هما التلاتة كأنهم حاجة واحدة. اسمهم الكيميائي على فكرة عشان لما تقراه بعد كدة, اسمهم cysteinyl leukotrienes.
هم اتحط عليهم على فكرة حاجة اسمها glutathione مش مهم أوي التفاصيل عشان متبقاش عذاب أوي, لكن هم اسمهم الكيميائي الـC4, D4, E4 اسمهم cysteinyl leukorienes. ليهم receptors موجودين على الـbronchi لما بيمسكوا في الـreceptors ديه بيعملوا attacks of bronchial asthma. عرفنا بقى كدة الدنيا فيها ايه.
يبقى ايه بقى هي الـEicosanoids عشان نمشي واحدة واحدة كدة احنا مش مستعجلين؟

ما معنى كلمة Eicosanoids؟

عبارة عن Autacoids derived from fatty acids فيهم 20 carbon atoms وفيهم double bonds.

فيه كام نوع من الـeicosanoids؟

فيه تلاتة:
1. Prostaglandins.
2. Leukotrienes.

3. ومتنساش بقى الPAF عشان اتقال في المحاضرات، يبقي كمان الPlatelet activating factor.

عرفت ايه عن الPAF؟

عرفت انهinflammatory mediator لspecific receptors لما بيمسك فيها بيعمل bronchial. يبقى في المستقبل كدة ان شاء الله هندور أو بندور مش عارف مين الناس ديه الصراحة بس هيدوروا على حاجة بتشتغل على الPAF antagonists.

وبعد كدة عندنا الleukotrienes، قولي بقى الenzymes كدة. ازاي بيصنعوا دول وازاي بيصنعوا دول؟

عشان أبدأ أصنع الeicosanoids محتاج أصنع الArachidonic acid من الmembrane phospholipids بenzyme اسمه ايه؟ phospholipase A2. دة المهم بالنسبة لي ال phospholipase A2، بتاع الخطوة الواحدة.

وبعدين؟ وصلنا لArachidonic acid.

الArachidonic acid معظمه عن طريق الCyclo oxygenase صح ديه؟ Cyclooxygenases هي الصح عشان هم تلاتة, هيديني مجموعة اسمها ال prostaglandins.

ايه بقى؟

الG والH ميهموناش أوي لكن فيه الE والF وفيه الprostacyclin. اللي هو الايه؟ ال2 prostaglandin I.

عرفت عنهم ايه بقى؟

يعني الProstacyclin دة عرفت عنه كل حاجة، يعمل

*vasodilation.

* inhibition of aggregation.

و بيتصنع من الnormal or intact endothelium of blood vessels.

أمال الthromboxane A2 دة قصته ايه؟

دة جاي من الplatelets.

بيعمل عكس التاني, بيعملvasoconstriction وplatelet aggregation وربنا خلقه عشان يوقف النزيف.

امتى يعملي مشكلة؟ لو أنا atherosclerotic, معنديش endothelial cellsيبقى فهمت ساعتها العيان معرض لتكوين جلطات.

طيب فكرني باختصار كدة, الprostaglandin E, F دورهم ايه؟

الخمس حاجات اللي بيعملوها: تلات حاجات وحشين, وحاجتين حلوين.

الوحش ايه؟

*. pain, inflammation, fever

الحاجتين الحلوين بقى:
*. protection of the stomach against HCL, pepsin
*. renal vasodilatation

وخلاص عرفنا بقى الleukotrienes، فيه كام نوع من الleukotrienes؟ كتير مش كدة.

أول نوع فيهم؟ الA4. مبيعملش حاجة هو نفسه, ده بيتحول لB4. بتاع ايه الB4؟ بتاع ال ulcerative colitis, وبتاع الrheumatoid.

وبعدين جزء من الA يتحول لE→ D→ C والتلاتة دول اسمهم علي بعض كدة cysteinyl-leukotrienes ودول دورهم مهم جدا في الbronchial asthma:

They are the most important inflammatory mediators in bronchial asthma.

وله receptors خاصة بيه. الF4 عليه خلاف, فيه كتب كاتباه وكتب مش كاتباه, اظن حتى كتاب القسم مش كاتبه, لكن هو جاي من نفس الpathway ده.

Inhibitors of eicosanoids' synthesis:

وللأسف الAutocoids لما بتدرس دلوقتي بتبقى صعبة عن لما بتدرس في أخر السنة, لو كنت أقدر اعمل زي ما الدكتور عبد الفتاح عمل, لما أجل الserotonin كنت أجلت كل ال autocoids.

عندنا مجموعة كبيرة جدا من الأدوية بتوقف الpathway بتاع الeicosanoids:

Corticosteroids

فيه مجموعة من الأدوية اسمهاcorticosteroids, أو سموهم glucocorticoids.
أشهر واحد فيهم تفتكروا ايه يعني؟ الcortisone.
فيه حاجة مهمة أوي لازم تعرفها، ان الجسم بيطلع cortisol, وcortisone. مش كدة؟
Cortisol الي باللام دة Active, بيشتغل على طول. اللي هو بسموهhydrocortisone صح؟
وCortisone اللي بالNدة لازم يتحول في الجسم الى Cortisol. لسة الأحداث ديه جاية ان شاء الله.

المهم الCorticosteroids زي الCortisone, بتعمل inhibition للphospholipase A2، تاني. الGlucocorticoids أو الCorticosteroids أو كدة بشكل مبسط أوي ال Cortisol بيعمل Inhibitionلل enzyme اسمه الphospholipase A2. على فكرة بقى, مش هو نفسه اللي بيعملها, مش الCortisol هو اللي بيوقف الEnzyme. الCortisol بيطلعprotein، الprotein دة لما بيتكون هو اللي بيوقف الenzyme. والprotein دة لحد ما نوصله ان شاء الله, اسمهlipocortin, قالوهولكوا في الphysiology دة ولا معداش عليكوا؟

طيب. مين يكمل بقى؟ Cortisol عمل ايه؟
* مفيشArachidonic acid, ومادام مفيشArachidonic acid يبقى:
* مفيش.prostaglandins
* ومفيش كمان السكة التانية بتاعت الleukotrienes.

قولي بقى صح ولا غلط, الCortisol, هو أنا لسة قلت حاجة. لأ, مفيشpathway تاني بقى, لأن السكة ديه هو بيقفلها برضه بس أنا يهمني ديه، مفيشArachidonic acid, مفيشprostaglandins مفيشleukotrines مفيش حاجة مفتوحة خالص.
يبقى الCortisol بيinhibit تصنيع الArachidonic acid وبالتالي:
بيinhibit تصنيع الLeukotrienes والprostaglandins.

قولي بقى صح ولا غلط الجملة اللي جاية ديه:

الCortisol ممكن يجيبلي قرحة في المعدة؟
صح, فكر كدة الCortisol ممكن يعملي قرحة في المعدةو ليه بقى؟
منع تكوين الprostaglandins اللي بتحميني من الحمض فبدأ يحصل عنديpeptic ulcer. اسمها ايه القرحة ديه, هي جاتلي بسبب ايه؟ جاتلي بسبب دوا, فيسموها Iatrogenic ulcer.

طيب اسمع بقى اللي جاية ديه:
Cortisol is useful in treatment of bronchial asthma?

صح, ليه بقى؟
عشان منع تكوين حاجات كتير اوي. أهمها بالنسبة لي: الleukotrienes.
يبقى لما نيجي عند الCortisol استفتاح كدة ان شاء الله, يعمل قرحة, ويعالج الAsthma وعرفت السبب.
عمل قرحة عشان منع تكوين الprostaglandins.
وعالج الAsthma عشان منع تكوين حاجات مهمة جدا كانت بتجيبليAsthma اسمها مجموعة الleukotrienes.

بص بقى على الAspirin واخواته, اسمهم ايه؟

Non steroidal ant-inflammatory drugs
ليه سموهم كدة؟
عشان همanti inflammatory بس مهماشsteroids.
عارف بيعملوا ايه بقى؟
بيعملوinhibition of cyclo oxygenases. فكر فيها بقى.
الAspirin هيمنع تكوين الprostaglandins, عشان منع الenzyme اللي بيصنعهم. يجيب قرحة ولا ميجيبش؟ يجيب قرحة.

طيب يعالج الألم ولا ميعالجش؟

يسموه ايه بقى الAnalgesic, أوpain killer زي ما الأمريكان بيسموه.
يعالج الالتهاب ولا ميعالجش؟
هو الالتهاب كان ايه اللي بيعمله, الprostaglandins لما اتكونت عملت Inflammation.
يعالج الfever ولا ميعالجش؟ يعالج.

الأسبرين دة يعمل تلات حاجات:

*Analgesic
*Anti pyretic
*Anti inflammatory

قولي بقى عيب الAspirin من غير مذاكرة.

منعت تكوين الprostaglandin, يبقى الAspirin هيجيبلي ايه؟
ulcer اسمها ايه بقىiarogenic ulcer.
هيعمل ايه بقى على الkidney؟
أنا كنت ربنا خالقليprostaglandins بتعملrenal vasodilatation,
الaspirin منع شغلهم. يبقى على المدى البعيد يحصل ايه بقى؟ renal ischemia قد تؤدي الrenal failure.
الناس اللي بياخدوAspirin كتيير, بتاع الrheumatic fever او الRheumatoid. نخاف منهم أوي على الkidney بتاعتهم. عشان ممكن الAspirin بالجرعات الكبيرة يمنع تكوين الVasodilator.
قبل ما أنسى هو الCortisol عالج الAsthma ولا عملAsthma؟ عالج الasthma.

تعالى بقى فكر معايا في الAspirin يا ترى يعالج ال Asthma ولا ميعملش حاجة في الAsthma ولا يتقلي الAsthma؟

فكر معايا كدة. الAspirin وقفل الpathway الرئيسي بتاع الArachidonic acid. تمام صح كدة مية في المية.
الAspirin يعملshift of arachicdonic acid into leukotrienes.
انت قفلت السكة بتاعت ال80% وسبت السكة ديه يبقى الarachidonic acid كدة دايما هيتحول كله الىleukotrienes pathway. يسموها بالعربي كدة الناس أساتذتنا: انت خليته ينحرف. انت خليته هو كان ماشي حلو اهو مش كدة كان جزء كبير منه بيتحول ل prostaglandinsa وجزء صغير منه بيتحول لleukotrienes. لما انت اديتAspirin وقفت الCOX pathway, فكل الarachidonc acid مش لاقي حتة يروح فيها فاضطر بنحرف عن الطريق المستقيم يعني ويدخل في سكة تكوين الleukotrieens.

يسموه ايه ان شاء الله اللي بيحصل دة؟

.Iatrogenic asthm t

بيســموها دكاترة الصدريــة: Aspirin induced Asthma. **أظن مش صعبة, مش كــدة. يعني جاتلي الـ**Asthma **لمــا أخدت الـ**Aspirin. **هــل الـ**Aspirin **بس اللي يعملها؟**

كل الـ Non steroidal anti inflammatory drugs **اشمعنى؟**

هل كلهم شبه بعض في الكيميا؟

لأ بس كلهم شــبه بعــض فــي ايــه, فــي الـmechanism of action. **يبقى دة بالنسبة لي كدة بالـ**Aspirin induced asthma **أو الـ**iatrogenic asthma.

فيه سؤال كدة جاي في أخر الحصة ان شاء الله أو اخر الورقة, مع ان عيلة الـAspirin والـ Cortisol همanti inflammatory لكن الـAspirin يعملـAsthma والـcortisol يعالج الـAsthma؟ أظن بقيت مفهومة مش كدة.

خلصنا كدة من المقدمة بتاعة المجموعة ديه.

هو الـenzyme كان اسمه ايه اللي بيحول جزء الـArachidonic acid الى الـleukotriens ؟

اسمه lipooxygenase.

طلع دوا في الطب بقى بيقلل الـenzyme دة. والحقيقة اسمه غريب معرفش سموه كدة ليه. الدوا اسمهzileuton.بيوقف الـ5 lipooxygenase enzyme, فيمنع تكوين الـ leukotriene.

تفتكر بقى بيعالج ايه دة بقى ان شاء الله, هقولك من دلوقتي حصة الـAsthma قربت اوي. هقولك ساعتها ان الـZileuton دة مش حلو أوي في الـAsthma عشان بيعمل hepatotoxixcity.

يبقى انت لو جيت على الرسمة ديه, عندكوا مرسومة لو جيت عند الـenzyme دة رسمت الـinhibition سهم كدة هناcortisol وهناAspirin وهنا Zileuton يبقى انت عرفت كل الأدوية اللي بتشتغل على الـeicosanoids.

الـleukotrienes ديه ليهاreceptors صح, عشان تعالج الـbronchial asthma تعمل ايه في الـreceptors ديه؟هقفل الـreceptors ديه. هنسمع دلوقتي عن الـleukotrienes antagonists. حاجة اسمهاMontelukast, Zafirlukast. ديه بقى ليها سبب. الـ montelukast دة اتسمى عشان الـaction بتاعهم.

طيب فيه سؤال اللي هو الشفوي الغلس دة, اللي هو الطالب اللي لما تلاقيه بيجاوب على كل حاجة تديله السؤال دة يمكن ايه يتكسف يعني.

لو عيان عندهrheumatoid وعندهbronchial asthma في نفس ذات الوقت اعالجه ازاي؟

أنا عندي حاجتينAnti inflammatory مش كدة, مين ومين؟ عنديcortisol وعنجي Aspirin. العيان دة ياخد ايه؟ ياخدcortisol اشمعنى؟ عشان هيعالج الـbronchial asthma وهيعالج الـrheumatoid ومش هيعمل مشكلة في الـAsthmatic.

لكن الـAspirin؟

الAspirin ممكن يعالج الrheumatoid arthritis لكن ممكن يعملي مشكلة انه يدخلني فيAttacks of bronchial asthma.

لأو, الAspirinميعملشAsthma غير في العيان الsuseptible. بنقول عليه hyperresponsive للleukotrienes. صح, لو انا عيانAsthma وأخدتAspirin يجيلي Attacks لكن لو أناnormal ميجليش حاجة. طيب يبقى الAspirin غلط على العيان دة والCortisol صح.

طيب السؤال بقى الغلس. طب افرض ان انا عايز استعمل الAspirin في عيانAsthmatic, أعمل ايه معاه بقى؟

أدي حاجة تقفل الpathway التاني, يعني أدي حاجة تعمل ايه؟ يا اما أديZileuton يا اما أدي حاجة تقفل الreceptor بتاع الleukotriene. يبقى اقدر اعالج الAspirin induced asthma باني أدي حاجة تقفل الPathway التاني زي الZileuton, أو ال,montelukast Zafrilukast. خلاص كدة خلص الكلام على الprostaglandins تقريبا يعني.

تعال بقى نبص على

Pharmacokinetics of prostaglandins

بيشتغلوا على الspecific receptors, والrceptors ديه كلها تقريباAre G protein coupled receptors.

الreceptor بتاع الprostaglandins عشان متتلخبطش ان شاء الله في التسمية بيسموه, مش موجودة في الورق القديم موجودة في الورق المعدل. يسموا الreceptor بتاع ال prostaglandin: P receptros. سهلة.

فيه بقىreceptor اسمه الEP receptor.

يا ترى يا هل ترى مين اللي بيشغل الreceptor دة؟ الProstaglandin E صح؟ فيه receptor اسمه الIP receptor يبقى بيشتغل عليه الprostacyclin صح؟

فيه FP receptor بيشتغل عليهprostaglandin F,

فيه receptorاسمهD receptor يشتغل عليهprostaglandin D

فيه receptor اسمهTB receptor يشتغل عليه الthromboxane A 2 يبقى موضوع ال receptor دة سهل جدا. يبقى دة باختصار كدة الجزء بتاع الmechanism of action of prostaglandins on specific G protein coupled receptors وأساميهم.

Pharmacological actions of prostaglandins

أول Action

:CNS

يعملوا حاجتين: يعملوا حاجة بنسميهاpainأو يسموها ساعات algesic action, pain stimulation. وممكن يعملوا حاجة بنسميهاfever, أوpyrexia, أوpyeretic reaction.

السؤال بقى ازاي عملواPain وازاي عملواfever؟

الprostaglandins عملواpain لسببين, وعايزك بقى تركز لأن الكلام كله مليان مسكنات

ممكن تدخل في بعض, اما نيجي نتكلم عن الpain killers أو الAnalgestics يبقى انت عرفت طريقة عمل كل واحد فيهم.

الPain دايما بيحصل ازاي؟

كلامphysiology بقى مش كلام pharma. يعني عنك هنا هفترض معاك كدة, ان دة مفصل فيهartheritis كويس.

اللي بيحصل في المفصل دة ان بيتكون جواه حاجة بنسميها الpain mediators اللي هم مين بقى؟

الحاجات اللي بتنشط الpain في البداية كدة؟

الkinins والserotonin.

الHistamine ملوش أوي في الموضوع لكن صح نظريا, وبتوع النهاردة ال prostaglandins.

طيب المواد ديه كلها نشطت الpain receptor حصله ايه بقى الPain receptor لما اتعمله stimulation بالمواد ديه؟

بعت اشارة عن طريق الsensory nerve مش كدة.

الnerve دة دخل عن طريق الspinal cord بدا يعمل حاجة اسمهاrelay in posterior horn cells. وبعدين؟

بتطلع اشارة كدة في حاجة... مش مهم الكلام دة في الpharma,

حاجة اسمهاspinothalamic tract, يعني ايه؟ يعني شايل الاشارة من الspinal cord لحد حتة اسمها الthalamus. وبعدين؟ من الthalamus يروح على الcerebral cortex.

يروح بقى على الsensory area اللي هي فيها كل جزء من جسمن is represented.

يعني فيه حتة لما تحس انها شغالة, أعرف ان صباعي أو رجلي أو قلبي بيوجعني أو غيره.

يبقى دة اللي بنقول عليه الPathway of pain transmission. الكلام دة مؤجل للترم التاني بس انت عرفته بقى.

عليك النهاردة تعرف حاجتين: ان الprostaglandins نشطوا الPain receptors, أو بيقولوا عليهاthey sensitize the pain receptors for kinins and serotonin.

ايه الفرق؟

يعني مش هم نفسهم اللي نشطوا الPain receptors.

أمال عملوا ايه؟

خلى الpain receptors يحسوا أوي بالkinins والserotonin. وعملوا حاجة كمان ال prostaglandins: هم اللي نقلوا الimpulse of pain through the thalamus. هم اللي بينقلوا الاشارة بتاعت الألم من الthalamus لل cerebral cortex. خلاص.

يبقى ازاى بقى الprostaglandins عملوا Pain ؟

متضايقش الموضوع سهل خالص.

الprostaglandins طلعواperipheral في المكان اللي فيهpain receptors نشطوها أو

بمعنى أصحsensitization of pain receptors to other mediators, وعملوا transmission في الthalamus لل Pain impulse نفسها.
بالظبط يعني اشتغلوا هنا كأنهمchemical transmitters تمام. الكلام دة سابق لأوانه, بس انت بيتهيألي فهمتني.

لما أقولك الAspirin اشتغل ازاي كـAnalgestic ؟

أظن انت عرفت ترد بقى.
الAspirin دة بيعمل ايه في الprostaglandins؟
يمنع تصنيعها؟
عن طريق انهي enzym الEnzymes اللي سميناهمCOX enzymes.
طب قولي انت بقى الAspirin دة هيعالج الألم ازاي؟
هيشتغلperipheral وcentral عمل ايهperipheral منع تكوين الProstaglandins اللي موجودة وبتشتغل عند الsensory nerve endings.
وcentral ازاي؟
منع وصول الImpulse to the thalamus. عشان كدة الAspirin دة يتقال عليه ايه ك Analgestic كcentral وperipheral action.
نمرة اتنين عملوا feverوقبل ما أقولك الfever بتحصل ليه, فكرني كدة مين الcenter اللي في الbrain مسئول عن الheat regulation؟
تمام, حاجة اسمها الhyp[othalamic heat regulation center.
بيشتغل بقى ازاي ان شاء الله؟
صح, هو ليهset point مظبوط عندها.
طول ما أنا عند الset point أنا تمام فيه نوع من الBalance بين الheat formation والheat loss فدرجة الحرارة ثابتة.
صح. لما اتعرض لجو حر؟
هو هيحس ان درجة حرارة جسمي اعلى من الSet point هيبدأ يعمل ايه؟
يبدأ يعمل heat loss, Sweating وvasodilatation.
لو أنا اتعرضت لجو برد بدأ الset point تبقى اعلى من حرارة جسمي؟
يحصل العكس, يحصلShivering, وvasoconstriction.الكلام بتاع الphtsiology بتاع زمان.

اللي حصل بقى لما جالي الfever؟

أولا اتكون في جسمي, حاجة اسمها الpyrogens.
لو حصل اننا جاليinfection, أو كان فيه في جسميtumor أو حاجة بيتكون في جسمي حاجة اسمها الPyrogens.
الpyrogen على فكرة الكلام اللي هنا دة مش فارما برضه.
الPyrogens بتنشط تكوين حاجة اسمها الInterleukins.
اختدتوا الكلام دة في الميكرو ولا لسه. الInterleukin 1, في المكان دة في الheat regulating

center, بينشطformation of prostaglandins, فالProstaglandins بتعلي الSet point.

تاني, يبقى الأحداث كدة بالظبط:

1. Formation of pyrogens اللي هي عبارة عنchemicals جاية منbacteria أوforeign body أوwhatever.
2. الpyrogens تنشط خلايا الدم انها تكون الInterleukin 1.
3. ال interleukin 1 ينشط الCOX enzyme, يعني معناها انه بتنشط الFormation opf prostaglandins
4. تبدأ الSet point بتاعته تعلى.

كلنا لما بيحصللناfever في الأول بنبقى ايه؟

Shivering وغطوني بقى وبتاع, وسايبني ليه كدة عريان وحدش واخد باله مني وشغل دة.

ليه حسيت اني بردان وعايز اتغطى؟

عشان رغم ان درجة حرارتي عالية, ولكنها أقل من الSet point. يعني قست الحرارة لقيتها39.5 بس الSet point بتاعتي بعد ما طلع الProstglandin كانت 40, فالheat regulating center حاسس ان درجة حرارتك أقل من الNormal فبيحاول يعليها.

لما أخد Aspirin ان شاء الله يحصل ايه؟

هو الAspirin منع تكوين ايه؟

منع الCOX يعني منع تكوين الProstaglandin, حصل ما يسمى بالresetting, يعني ايهوresetting؟

يعني رجعت 37 أنا درجة حرارتي كام دلوقتي39.5. والset point الطبيعية 37, فاحس اني لازم افقد حرارة, فتلاقيك بعد شوية حصلsweating, وبدأت تشيل الغطى, وتقول مين اللي غطاني هو أنا قلت غطوني دة أنا حتى قلت أنا حران كدة يعني.

فانت كدة عرفت فكرة الprostaglandin وفكرة الAspirin.

الpain ازاي بيحصلPain مع الProstaglandins؟

طيب, أدي مكانwhateverالمكان دة, حصل فيهtrauma حصل فيهinflammation, أي حاجة. المكان دة بيتكون فيهchemicals اسمهاpain mediators, يعنيchemicals بت stimulate الpain receptors في المكان دة. تمام, نتيجة الtrauma أو نتيجةInfection, أي حاجة.

ايه الmediators المهمين اوي بالنسبة لي؟

الSerotonin, والKinins.

دول بالنسبة لي الي بيعملوا الpain.

أمال الProstaglandins دول بيعملوا ايه؟

بيتكونوا هنا برضه بس دول مش دورهم يعملوا الPain على طول, دول دورهم ينشطوا ال pain receptors. بيعملوا حاجة اسمهاsensitization of pain receptors, يعني يخلوه الPain receptors دة رد فعله للKinins والserotonin أقوى.

خلاص, الخلية ديه حصل فيهاstimulation, فالImpulse مشيت في الsensory nerve لحد ما دخلت الspinal cord,

وبعدين من الSpinal cord وصلت لحتة بنسميها الthalamus,

وبعدين من الthalamus وصلت للcerebral cortex. حسيت بالوجع وعرفت مكانهمش كدة. على فكرة لو حصل الstimulation للthalamus من غير ما يوصل للcerecbral cortex فاكرين زمان في الPhysiology يحصل ايه؟ كنا بنسميهdiffuse pain, يعني نحس بالpain بس مش قادر أعملهlocalization.

اللي بيخلي الاشارة تعدي للthalamus هو الProstaglandins.

يبقى الprostaglandins عملوا طريقتين للpain: نشطوا الreceptor ذات نفسه, وعملوه transmission للpain impulse through thalamus. يبقى عشان كدة هيخليني أحس بالوجع. يبقى أدي شغلهم على مستوى الCNS بيعملواPain, وبيعملواfeverأو بنسميها ال pyretic action.

الfever بيحصل ازاي بقى؟

Whatever the cause of fever يعني سواء الfever بسبب:Bacteria, trauma, virus, cancer اللي بيحصل في النهاية ان جسمي بيكون جواهchemicals اسمهاpyrogens. ال pyrogens دة ايه بقى؟

بتخلي الcells تتطلع حاجة من حاجات الcytokines اسمها الInterleukin 1, دة ينشط أوي الenzymes اللي اسمهم الCOX.

مادام نشطنا الenzyme دة يبقى احنا زودنا الformation of prostaglandins. عملت ايه الprostaglandins؟ خلت الset point بتاعة الhypothalamus بدل ما تبقى37 عليتها أوي, فبدل ما تحس انك ... يعني أنا لما أجي أقيس حرارتك ألاقيها 39, 39.5 بالنسبة لك عالية. لكن بالنسبة للhypothalamus أقل من الNormal فبيحاول يعمل ايه بقى؟

يعليها, يحاول يعملshivering ويحاول يعملvasoconstriction, ويخلي العيان يضغطى عشان الset point.

فهمنا؟ لما أدي Aspirin, ايه اللي بيحصل, يشتغل ازاي كـAnti pyretic؟

هـل ليها علاقــة بــالpyrogens ولا ليها علاقــة بــالProstaglandins؟ يمنع تكوين الprostaglandins, فيحصــل ايه في الset point؟ ترجع تاني, فيحصل ما يســمى بالresetting والحرارة ترجع تتظبط.

بالمناسبة الAction ديه ليها اســتعمالات, يعني كون الProstaglandins يعملوا pain, وfever ديــه ليهــاtheurapetic use؟ لأ, لا ممكــن ان أنــا أدي حاجــة للعيــان

عشان اعملهpain, أوfever.

:Eye

يسموه ophthalmic action,
يعمل ايه الprostaglandins في العين؟
أنا سمعت الحاجات ديه في الglaucoma.
لما بشغل الPGF 2 alpha, كانت بتعمل ايه؟
كان بتعملstimulation of drainage of aqueous humor عن طريق حاجة كان اسمها غريب جدا, عن طريق الuvuo sclera pathway. يبقى اللي هي تمثل ال10% من ال drainage of aqueous humor كانت الprostaglandins بتعملهمstimulation وبالتالي الprostaglandins كانت بتزود الdrainage of aqueous humor.

عايز بقى استخدام, انت قلتليAction. انه عن طريق الprostaglandin F2 alpha بيعمل Increase of drainage مش محتاجة ذكاء بقى, يبقى الدوا دة بيعالج ايه؟ Glaucoma.
أساميهم: Prostaglandins F2 alpha analogues بيتحطوا في العين, عشان يعالجوا ال glaucoma كانت أساميهم كلها أخرهاprost, صح؟ أي حاجة بقى.

latanopros t

كان عليهم معلومة استغربناها وقتها انهمare the most potent ocular hypotensive.

طبعا لو سألت بيعملوا ايه في العين محدش هيرد:
بيعملواhyperpigmentation, وبيعملواhyperemia conjunctival, يعملوا congestiuon, وبيعملوا حاجات تانية.

بس مش مهم المهم انك افتكرت ان الProstaglandins سمعتهم في يوم من ذات الأيام كدة بيتاخدوا كeyedrops in treatment of glaucoma.

السؤال الغلس بقى عملوا Miosis ولا عملواmydriasis؟

ولا حاجة, مكنش ليهم علاقة بالmuscles of pupil. يبقى ادي كدة بالنسبة لي Action, واستعمال.

الAction التالت OnGenital System:

أنا مش عارف الترتيب أنا بقولك كدة بس.
على الFemale genital system بيعملوا حاجات وعلى الMale genital system بيعملوا حاجات.

على الFemale:

they are very powerful oxytocic drugs.
يعني ايهoxytocic ؟
يعنيcontraction of the uterus especially طبعا الpregnant uterus.
خدناه ايه قبل كدة تاني يتقال عليهoxytocic؟

أنـا عـارف hormone مـن زمان كـدة اسـمه Oxytocin وعارف قريـب مجموعة ال Ergot alkaloids كان فيها دوايين اسمهمoxytocic drugs.
Ergometrine والأقوى منه methylergometrine.
كل الProstaglandins بيعملـoxytocic action وطبعـا أقوى حاجة فيهم الE, F.
لكن أيprostaglandin ممكن يعملcontraction of the pregnant uterus.
عايز بقى من الaction كدة استخدام وعايز عيبه.
والله الاستخدام, دوا بيعملcontraction of uterus يبقى استخدمه امتى؟
لو عايز اعملinduction of labor or induction of abortion.
يعني واحدة ست مضطرين نعملهاabortion, هنديها الأدوية ديهprostaglandins analogues.
أو واحدة عايزينstimulate uterus during labour. يبقى أدي استعمال.
هيعالج ولا هيعملpostmortum hemorrhage هيعالج لأن انت لما بتعمل,uterine contraction بتوقف النزيف. يبقى أدي استعمالات.

امتى ممنوع بقى؟

لو اناPregnant, يعني واحدة بنديهاprostaglandin لأي سبب من الأسباب وطلع انها حامل, هيحصلهاabortion على طول. يبقى أدي بالنسبة لي كدة شغلهم على الfemale genital system.
كتاب القسم بقى كاتب حاجتين اتقالوا في المحاضرة: ان الprostaglandins في الfemale لهم دور في الOvulation وليهم دور في الfertility. يعني الprostaglandins مش بس بينشطوا الuterine contractions دول كمان ليهم علاقة بالovulation وبالتالي ليهم علاقة بالfemale fertility.

Action on male genital system:

معظم الprostaglandins are vasodilators يبقى يعملوا ايه بقى في الmale؟ erection,
يبقى نديهم لأي عيان بقى؟
اللي عندهerectile dysfunction.
طيب هم بيتاخده بطريقة هتفتكرها ان شاء الله, بيتاخدوintracavernosal, يعنيthey are injected in the male sex organ. بس مش حلوة أوي مش كل ما العيان يحب يعالج الerectile dysfunction يخد حقنة,
الأحسن منهم الsildenafil يلا بقى دة بياخد قرص وخلاص.

مين بقى اللي انت سمعته في المنهج بيتاخد بنفس الطريقة ديه؟

تمام الphentolamine.
لو تفتكر الphentolamine دة كمان ايه؟

Alpha blocker فبيعملvasodilatation.
بس الكلام دة كله بطل في الطب.
فيه بقى طريقة تانية بياخدوها الmales.
بياخدوها urethral suppository, عامل زي اللبوس بالظبط. شفته انت في المعمل, شفت الsuppository عندنا؟
من غير المعمل مشفتوش لبوس قبل كدة, سمعتوا suppository؟ المفروض الsuppository بيتاخدrectal, يعني معروف كلمةrectal suppository دة very common.
لكن فيه ساعاتvaginal suppository وساعات بيدواurethral suppository.

مشكلته ايه الurethral suppository دة؟
painful عشان كدة هي مش طريقة حلوة أوي في علاج الerectile dysfunction في الmale.
طيب. دة بالنسبة لشغله علىgenital system في الmale والfemale. وعرفنا شغله على الCNS وعرفنا شغله على الeye. برضه كتاب القسم كاتب انهم ليهم دور في الfertility in male, يعني جايز يكون ليهم علاقة بالspermatogensis عشان كدة فيه كلام انهم ممكن يaffect الfertility of male.
الAction اللي بعد كدة:

Action on GIT:

على الGIT بيعملوا حاجتين:
على الstomach بيعملوا حاجة مهمة أوي سمعناها اسمهاcytoprotection, وغالبا اللي بيعمل كدة الprostaglandin E2, والE1 والحاجت ديه كلهاare very powerful cytoprotective,
السؤال بقى بيعملوها ازاي؟
السؤال دة المفروض مهم اتقال في المحاضرة والدكتور عبد الفتاح شرحها كذا مرة,
ازاي الprostaglandins بيحموا المعدة من تأثير الHCL؟
أولا: واوعى تنساها ديه, هم نفسهم بيقللوا الHCL secretions.
تانيا: هم نفسهم بيزودوا تكوين الmucus.
ايه الفايدة انك تكتر الMucous اللي بيغطي الmucosa بتاعت الGIT؟
كأنك عملت mechanical barrier against HCL.
وهم نفسهم ينشطوا تكوين الbicarbonate غالبا من الPancrease ومن الduodenum,
ايه الفايدة في كدة الbicarbonate هتعملAcid neutralization. وأخر حاجة مفيدة فيهمvasodilatation of mucosa بتاعت الstomach والduodenum.
يعني ايهvasodilatation ايه الفايدة في كدة؟
يعني زودوا الblood flow.
يعني لو حصل أي injury في الMucosa بيحصلهrepair بسرعة.

يبقى هم5 they are cytoprotective by mechanisms ولا أربعة مش عارف:

1. بيقللوا الHCL
2. يزودوا الmucous
3. يزودوا الbicarbonate
4. يزودوا الblood flow
5. الblood flow لما يزيد هيعمل rapid healing or rapid regeneration of mucosa of injured region.

طيب هنسمع ان شاء الله عن دوا اسمه ال Misoprostol واحد من الprostaglandin analogues بيعالجوا الpeptic ulcer.

تفتكر ان شاء الله بقى كدة انهي نوع من الulcer اللي هيستجيب للدوا دة أوي كدة؟

تاني, هو الUlcer ليها اسباب كتيرة, معظمها حتى مش معروف, لكن النهاردة الulcer حصلت بأدوية.

الIatrogenic ulcer حصلت بكام دوا؟ الnon-steroidal زي الAspirin, وال Cortisol. كان سببها ايه الUlcer ديه؟ ان الأدوية ديه قللت تكوين ال cytoprotective prostaglandins.

يبقى أحسن حل للعيان دة ايه؟

اني اديه prostaglandin analogue. يبقى they are very effective in treatment of peptic ulcer اللي سببها نقص الprostaglandin, اللي سببهاAspirin, أو non-steroidal anti-inflammatory drugs.

بيتاخد oral وبيتاخد injection هسمع ان شاء الله دلوقتي, بس الدوا اللي بيعالج الulcer بيتاخد oral.

الناس اللي مصححة اللي ماشيين معانا أولا بأول في المنهج كدة يقولولي تلات ادوية عدت علينا بتعالج الPeptic ulcer؟

*H2 blockers, اللي هي عيلة ايه ديه؟ عيلة ال tidine

*M1 blockers, الatropine نظريا صح, الأحسن منه selective M1 blocker زي ال trinzipine وtelenzipine.

*النهاردة عندنا مجموعة جديدة اللي هي الProstaglandins analogues. هنسمع ان شاء الله اسم دوا misoprostol بيتاخد orally.

مين بقي العيانة اللي عندها قرحة ومش هقدر أديها Misoprostol؟ الحامل عشان هيحصلها abortion.

ده علي الstomach.

علي الGIT بيstimulateو الmotility, بينشطوا الperistaltic movement.
عايز بقي عيب من العيوب, الدوا ده لما يتاخد بيزود الcontraction بتاع الGIT يبقي بيعمل diarrheaو colicsو abdominal pain.

Bronchi:

قاعدة كده, فيه مجموعة من الprostaglandins بيبقوا bronchodilators وفيه مجموعة تانية are bronchoconstrictors.
من الاخر كلهم dilators ما عدا اتنين:
1. Prostaglandin F2α.
2. Thromboxane A2.

الناس فكروا زمان يعالجوا bronchial asthma بالprostaglandins ما عدا دول, بس فشلت لأنها of short duration وكمان هي نفسها irritant ع الbronchial tree, فده بيعمل كحة.

Blood vessels:

زي الbronchi, يعنى كلهم بيعملوا vasodilation ما عدا الاتنين اللي قلنا عليهم.

امتى تحتاج تدي حاجة من الحاجات اللي بتعمل vasodilation؟

1. Erectile dysfunction in males.
2. في الfetus بقي فيه ductus arteriosus, هي عبارة عن duct بين arch of aorta و pulmonary trunk.
دي مهمة أوي during uterine life, ليه؟
لأن مفيش lung, فالدم الoxygenated بيدخل عن طريق الduct لـ systemic circulation
اللي بيخليها patent بقي هي الprostaglandins, بالذات PGE.
الaction التالت بقي:
3. Angiogenesis: لقوا ان PGE ده بيعمل angiogenesis, يعنى بيكون new blood vessels, لقوا ان دي في بعض الناس سبب cancer colon, يعنى فيه علاقة بين prostaglandins وسرطان القولون.
لقوا ان prostaglandin E2 بيعمل angiogenesis وليه mitogenic activity.
طيب قولي بقي, الAspirin يتاخد كوقاية من الcancer colon؟ كprophylaxis؟
صح طبعا لأنه بيمنع تكوين prostaglandins.

طيب بما انه بقي بيخلي الductus arteriosus تبقي patent, عارف أستعملها في ايه في الطب دي؟
لو أنا بعمل عمليات جراحية علي الناس اللي عندهم عيب خلقي في القلب, لو طفل عنده ventricular septal defect أو عنده Transposition of the Big Vessels, يعنى

الأورطي طالع من اليمين والpulmonary طالع من الشمال, وأنا بعد العملية لازم أخلي الductus arteriosus مفتوحة عشان يوقف شوية كده الlung لسه مش شغالة.

Kidney:

هيعملوا vasodilation للrenal blood vessels وmaintain kidney perfusion.

Platelets:

حاجتين عكس بعض:
* حاجة طالعة من الendothelium بتinhibit الaggregation اسمها prostacyclin أو prostaglandin I2.
* حاجة طالعة من الplatelets بتنشط الaggregation اللي هي thromboxane A2.

وعرفنا ان فيه balance بين الاتنين.
امتى يحصلي aggregation؟
لو حصل injury للendothelium, يعنى trauma, أو لو كان فيه atherosclerosis.

CNS:

Fever & Pain.

Eye:

يقللوا الIOP.

genital system:

يعملوا ع الuterus oxytocic action, يعنى abortion أو labor.
أو أوقف بيه النزيف.
حسن الerection عند الناس اللي عندهم erectile dysfunction.

Stomach:

حماية للمعدة من القرحة, وحسنوا الmotility بتاعة الintestine.
الaction بتاعهم as inflammatory mediators ملوش علاقة بالCNS.

Prostaglandins' analogues:

هنعرف بقي للأسف حاجة اسمها gynecological & obstetrical analogues:
gynecology يعنى أمراض النسا, وobstetrics يعنى ولادة.
بيتاخدوا في induction of labor & abortion:
induce abortion in 2nd trimester:
اشمعنى؟
هو الـ1st trimester ممكن نعمل surgical abortion وبعد الـ2nd مفيش abortion.

وبيتاخد عشان يوقف post-partum hemorrhage.

نيجي بقي للأسامي: عندنا اسمين:

دوا اسمه Dinoprostone وده PGE1 analog, سواء E2 أو E1 مش هتفرق, هما شبه بعض.

مهم انك تعرف ان الدوا ده بيتاخد as vaginal suppository عشان يـinduce labor or abortion.

الدوا التانى اسمه Carboprost, بيتاخد لنفس الأسباب, IM عشان يوقف النزيف, ويتاخد intra-amniotic injection to stimulate uterine contraction, يعنى يتحقن جوه الـ amniotic fluid.

بيحصل منه مشكلة في الستات لما يتاخد intra-amniotic ويوصل للـsystemic circulation, ساعات بيحصل منه anaphylaxis وساعات بيحصل cardiac collapse يعنى severe hypotension وsevere myocardial depression.

الاستعمال التانى: ophthalmic use:

مين الدوا اللي يتاخد قطرة عشان أعالج بيه glaucoma؟

مجموعة الـprostaglandin F2α analogues.

الاستعمال التالت: prevention of peptic ulcer:

especially iatrogenic ulcer اللي كان سببها Aspirin أو Cortisol.

هنا بنستخدم PGE1 analogue اسمه Misoprostol وبيتاخد oral.

عيبه انه بيعمل GIT stimulation, بيعمل motility وبالتالي colics وdiarrhea وساعات بيعمل أعراض bone ache وfatigue.

بس أخطر مشكلة فيه انه ممكن يـinduce abortion زي ما اتفقنا فممنوع في الحوامل.

الاستعمال بتاعه في الـmales:

انه يتاخد for treatment of erectile dysfunction

بنستعمل هنا دوا ياريت نعرفه بقي, واحد من الـPGE1 analogues اسمه Alprostadil.

بيتاخد ازاي ده؟

يا اما يتحقن intracavernous, يا اما يتاخد علي شكل urethral suppository.

استعماله بقي في الـCVS:

Alprostadil بيـmaintain the patency of ductus arteriosus

امتى أبقي عايز أعملها دي؟

في الأطفال اللي اتولدوا عندهم مشكلة congenital, بيتاخد غالبا IV infusion.

فيه دوا بقي اسمه Epoprostenol: هو علي فكرة analogue لـPGI2 اللي هو prostacyclin.

يبقي بيتاخد كايه؟

anti-platelet aggregation, بيتاخد أثناء العمليات مثلا عشان يمنع الـaggregation,

ويتاخد ساعات في حاجة اسمها pulmonary hypertension.
دي كده استعمالات الprostaglandins.

Inhibitors of prostaglandins & Leukotrienes biosynthesis:

فكرنى كده بالأدوية اللي كان ليها علاقة بالpathway بتاع الLeukotrienes و Prostaglandins:

أول حاجة: Corticosteroids:

بتشتغل ازاي؟
inhibition of phospholipase A2.
هل الcortisone نفسه بيوقف الenzyme؟
لأ, أمال ايه بقي؟ بيطلع intermediate protein اسمه lipoprotein.

نمرة اتنين: NSAIDs:

بيشتغلوا ازاي؟
inhibition of cyclooxygenase.
هنقسمهم دلوقتي:
الAspirin بيمنع الCOX, فيمنع تكوين الprostaglandins, لكن ده علي حساب ايه بقي؟
ان هو عمل shift of arachidonic acid into leukotrienes synthesis.

المجموعة التالتة:

دي بتعمل inhibition of 5-Lipooxygenase enzyme زي دوا سميناه Zileuton.

المجموعة الرابعة:

دي تحت عنوان كده احفظه كويس عشان الbronchial asthma, هتلاقي مكتوب عندك حاجة اسمها Leukotriene antagonists أو Leukotriene modifiers.
تشمل كام طريقة؟ ازاي أمنع شغل الLeukotrienes؟
يا اما أوقف الenzyme وعرفنا الدوا اللي اسمه Zileuton, كان عيبه ايه؟ hepatotoxic.

وحاجة اسمها Leukotriene receptor antagonists:
2 من الأسامى ملهومش تالت, واحد اسمه Zafirlukast والتانى اسمه Montelukast.

جت منين –lukast دي؟ فكر كده.
جت من كلمة Leukotriene antagonists.

عايز بقي استعمال للـ3 أدوية دول.

استعمال للZileuton هو هو للZafir والMontelukast, في الbronchial asthma.

طيب في الacute attack ولا في prophylaxis؟
يعنى ينفعوا وأنا عندي asthma ولا ينفعوا عشان ميجيليش attack؟
عشان ما يجيليش attack.
طب ليه ما ينفعوش في الacute؟
لأن في الacute attack اللي حصل حصل, طلعت الleukotrienes واشتغلت ع ال receptor والعيان حصله asthmatic attack.
ده بالنسبة لمجموعة الLeukotriene antagonists.

الدوا الخامس: Dazoxiben:

الدوا ده selective thromboxane A2 inhibitor.
يعنى ايه؟
يعنى منع تكوين الTXA2, يبقي عمل ايه في الplatelets؟
خلي الprostacyclin شغال ومنع ده, يبقي منع الplatelet aggregation, اللي بيعمل زيه بالظبط الAspirin بتاع الأطفال.

مين أشهر عيان ياخد الدوايين دول؟

اللي عنده stable angina, دي حاجة بتقلقنى دايما ان الatherosclerosis فيها يجيب جلطة.
ده بالنسبة للأدوية اللي بتشتغل كantagonists.

الحقيقة بقي فيه واحدة فيهم أهم واحدة, أول واحدة:

من سوء حظك ان طلع فيه عندنا 3 من الCOX:
النوع الأول اللي هو COX1 بيسموه constituent.
عارف الكلمة دي معناها ايه؟ يعنى جزء من البناء بتاع الخلية, يعنى حاجة physiological من الاخر كده.
ده بقي وظيفته انه يكونلك الprostaglandins اللي تحميك من القرحة, ويكونلك ال prostaglandins اللي تmaintain renal blood flow.
يبقي الenzyme ده حلو ولا وحش؟
حلو جدا, بيحمي المعدة والكلي.
طب ايه رأيك, لما أقفله صح ولا غلط؟
لو أنا اديت دوا يقفل COX1 يبقي غلط, هيعمل قرحة وrenal ischemia.
يبقي COX1 المفروض ميتقفلش.
النوع التانى اسمه COX2 وده inducible, عارف يعنى ايه؟ يعنى مش شغال باستمرار زي الأولانى.
ده بقي بيحصله induction لما يحصل inflammation, يعنى بينشط أوي الenzyme لو حصل عندي inflammation أو tissue damage, فبدأ يكون الprostaglandins المؤذية اللي بتعمل ايه بقي؟ بتعمل pain وfever وinflammation.

فايه رأيك لما أقفله؟ حاجة حلوة جدا.
هعمل ايه بالدوا اللي يقفله؟ هعمل بيه 3 حاجات عكس اللي قلتهم: analgesic, antipyretic & anti-inflammatory action.
يبقي يفضل ان أنا أقفل COX2 ده.
الCOX3 زي ما قلتلك عليه خلاف, فيه ناس بتعتبره انه نوع معين منفصل من الCOX, وناس بتعتبره variant أو نوع من COX1, حتى زي ماقلتلك ساعات بيسموه COX1β.

COX3 بقي ده موجود في الheart وده ميهمنيش, يهمنى اللي موجود في الCNS.
قولي بقي بيعمل ايه لما يشتغل؟
يزود الprostaglandins في الbrain فيعمل حاجتين:
يعمل pain, ينشط الpain في الthalamus ويعمل fever.
حلو أوي, يعمل ايه أما يتقفل؟
analgesic & antipyretic من غير anti-inflammatory, ومن غير حاجة في الkidney ومن غير قرحة في المعدة.
يبقي لما قفلته عالجت بيه الpain في المفاصل مثلا وعالجت بيه الحرارة العالية, بس ماقدرتش أعالج بيه inflammation, لكن بردو فيه ميزة حلوة أوي, انه لا هيعمل قرحة, ولا حاجة في الkidney لأن شغله علي الCNS.
بردو لغاية ما نوصل للترم التانى الNSAIDs مش حاجة واحدة:

Non selective COX inhibitors:

فيه مجموعة اسمها non selective COX inhibitors, يعنى بيقفلوا COX1.2 &3.

ايه الحلو ف كده وايه الوحش؟
الحلو ان أنا قفلت COX2 فعالجت fever وpain وinflammation, وقفلت COX3 فبردو اشتغل antipyretic وanalgesic.
الوحش بقي انى قفلت COX1 فجالي ulcer وrenal ischemia.

Selective COX2 inhibitors:

بيسموهم في الفارما والباطنة COXIBs لأن أساميهم اخرها كده, هتلاقي: Celecoxib و Rofecoxib.
ايه رأيك فيه؟
حلو أوي عشان هيعالج pain وfever وinflammation ومش هيعمل قرحة ولا renal ischemia.
سؤال بقي للشاطرين: هل عمره ما هيعمل قرحة ولا renal ischemia؟
لأ ممكن, selectivity is not absolute فممكن يعمل كده في الجرعة الكبيرة.

Selective COX3 inhibitors:

دي المجموعة الأخيرة, دوا اسمه Paracetamol اسمه العلمي Acetaminophen (الاتنين)

أسامى علمية مش تجارية), ومعاه دوا اسمه Dipyrone.
عاوزك تقولي المزايا والعيوب بقي:
بيعالجوا pain وfever وميعملوش ulcer ولا renal ischemia, بس فيهم عيب انهم مبيعالجوش inflammation.

ملحوظة: الفرق بين الCortisone وAspirin:
الاتنين يعملوا ulcer زي ماتفقنا لكن واحد فيهم حلو في الasthma اللي هو Cortisone, والتانى ممنوع في الasthma اللي هو Aspirin أو كل الNSAIDs.